

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07C 237/24, A61K 31/165	A1	(11) 国際公開番号 WO95/22521 (43) 国際公開日 1995年8月24日(24.08.95)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/00254</p> <p>(22) 国際出願日 1995年2月22日(22.02.95)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平6/24513 1994年2月22日(22.02.94) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 旭化成工業株式会社 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号 Osaka, (JP) 松田 彰(MATSUDA, Akira)[JP/JP] 〒001 北海道札幌市北区北二十四条西12丁目1-7-501 Hokkaido, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 望月大介(MOCHIZUKI, Daisuke)[JP/JP] 〒410-21 静岡県田方郡菰山町中條277-3 Shizuoka, (JP) 周東 智(SHUTO, Satoshi)[JP/JP] 〒063 北海道札幌市西区平和3条10丁目2-10 Hokkaido, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 片桐光治(KATAGIRI, Mitsuji) 〒107 東京都港区赤坂4丁目3番1号 共同ビル赤坂312号 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。</p>	
<p>(54) Title : AMINOALKYLCYCLOPROPANE DERIVATIVE</p> <p>(54) 発明の名称 アミノアルキルシクロプロパン誘導体</p> <p>(57) Abstract</p> <p>An optically active compound represented by general formula (1), a racemate thereof, and a pharmaceutically acceptable acid-addition salt thereof, wherein R represents either a C₁-C₃ (un)saturated linear or branched aliphatic group, or a phenyl group which may be substituted by one to three substituents selected independently from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkyl, nitro, amino, hydroxy and C₁-C₄ alkoxy; and the asterisk represents an asymmetric carbon atom. These compounds have a remarkably high NMDA receptor antagonism as compared with the conventional aminomethylcyclopropane derivatives and are useful as a cerebral infarction preventive and an ischemic disease protective.</p> <div style="text-align: center;"> <p>(1)</p> </div>		

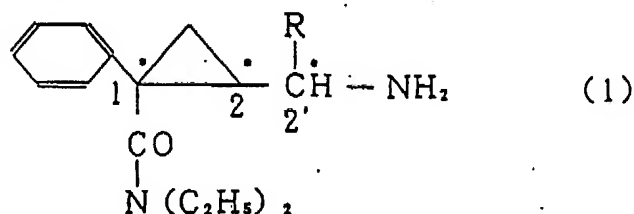
Express Mail Label No. EL514040697US

Docket: CYPR-023/01US

USSN: 10/028,547

Ref. No. F2

(57) 要約 式 (1)



(式中、Rは、炭素数1～5個の飽和または不飽和である直鎖状または分枝鎖状の脂肪族基を示すか、あるいは非置換、またはハロゲン原子、炭素数1～4個のアルキル基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基及び炭素数1～4個のアルコキシ基よりなる群から独立して選ばれる1～3個の置換基で置換されているフェニル基を示し、*は不斉炭素原子を示す)で表される光学活性な化合物もしくはそのラセミ体、またはそれらの薬学的に許容されうる酸付加塩が開示される。本発明の化合物もしくはそのラセミ体、またはその薬学的に許容し得る酸付加塩は、公知のアミノメチルシクロプロパン誘導体に比較して、NMDA受容体拮抗作用において著しく高い活性を示し、脳梗塞防止、虚血性疾患保護剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SD	スーダン
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BFG	ブルギナ・ファソ	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BJ	ブルガリア	GE	イギリス	MD	モルドバ	SN	セネガル
BRY	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
CA	ブラジル	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
CC	ペラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CG	カナダ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	TM	タジキスタン
CH	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コンゴ	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CM	スイス	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CN	コート・ジボアール	KR	韓国	NL	オランダ	US	米国
CZ	カメルーン	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	中国	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド	VN	ベトナム
DK	デンマーク			PT	ポルトガル		
				RO	ルーマニア		

発明の名称

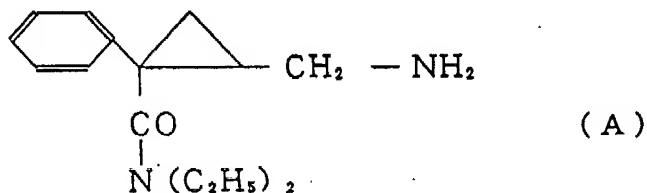
アミノアルキルシクロプロパン誘導体

発明の背景技術分野

本発明は、N-メチル-D-アスパラギン酸（以下、「NMDA」と称する）受容体拮抗作用を有する新規アミノアルキルシクロプロパン誘導体に関する。更に詳細には、本発明は、公知のアミノメチルシクロプロパン誘導体に比較して、著しく高いNMDA受容体拮抗作用活性を有し、脳梗塞防止、虚血性疾患保護剤として有用である。新規な光学活性アミノアルキルシクロプロパン誘導体、もしくはそのラセミ体、またはそれらの薬学的に許容されうる酸付加塩に関する。

従来技術

式 (A)



で表される1-フェニル-1-ジエチルアミノカルボニル-2-アミノメチル-シクロプロパン塩酸塩（一般名Milnacipran）（以下、「化合物A」と称する）等の1-フェニル-2-アミノメチル-シクロプロパン誘導体が中枢神経系の障害の治療に利用し得、特に神経性抑鬱病および心因性神経病に有効であることが知られている（特公昭63-

23186号公報)。

また、上記化合物(A)は、抗うつ作用として知られるノルエピネフィリンおよび5-HT取込み阻害作用を有することとも知られている(Neuropharmacology, Vol. 24, No. 12, 1211-1219, 1985)。さらにまた、上記1-フェニル-2-アミノメチル-シクロプロパン誘導体はNMDA受容体拮抗作用を有し、虚血性脳細胞障害に対する細胞保護剤として有用であることが知られている(日本国、特開平3-56415号公報)。

公知化合物より活性の高いNMDA受容体拮抗作用を有する化合物を見出すことは医薬品の開発には重要なことである。

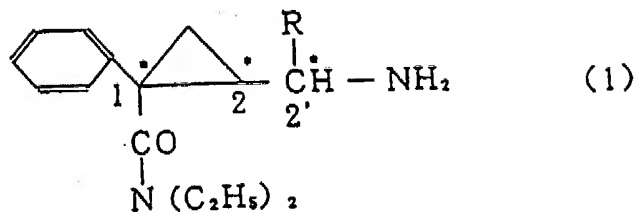
発明の概要

本発明者らは、上記の課題を解決するため、シクロプロパン環の立体構造特性に基づき、鋭意研究を行なった。その結果、意外にも、公知化合物である上記化合物Aのシクロプロパン環の2'位に特定の有機基を導入して得られる光学活性な化合物もしくはそのラセミ体、またはそれらの薬学的に許容されうる酸付加塩が極めて高いNMDA受容体拮抗作用を有することを見出した。本発明は、上記の知見に基づき完成されたものである。

すなわち、本発明の目的は、公知化合物より活性の高いNMDA受容体拮抗作用を有する化合物を提供するものである。

発明の詳細な説明

すなわち、本発明によれば、式（１）



（式中、Rは、炭素数１～５個の飽和または不飽和である直鎖状または分枝鎖状の脂肪族基を示すか、あるいは非置換、またはハロゲン原子、炭素数１～４個のアルキル基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基及び炭素数１～４個のアルコキシ基よりなる群から独立して選ばれる１～３個の置換基で置換されているフェニル基を示し、＊は不斉炭素原子を示す）で表される光学活性な化合物もしくはそのラセミ体、またはそれらの薬学的に許容されうる酸付加塩が提供される。

なお、本明細書中に記載の略号は、次の意味を有する。

P h：フェニル基、

M e：メチル基、

E t：エチル基、

P i v：ピバロイル基、

T o s：トシル基、

B o c：t-ブトキシカルボニル基。

本明細書においては、化合物の位置番号の表示は、式（１）

に記載の位置番号に基づいて行った。

前記式(1)において、基Rは、炭素数1～5個の飽和または不飽和である直鎖状または分枝鎖状の脂肪族基を示すか、あるいは非置換、またはハロゲン原子、炭素数1～4個のアルキル基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基及び炭素数1～4個のアルコキシ基よりなる群から独立して選ばれる1～3個の置換基で置換されているフェニル基を示す。このような脂肪族基としてはアルキル、アルケニルまたはアルキニル基が挙げられる。アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル基等が挙げられる。アルケニル基としてはビニル、アリル、イソプロペニル基等が挙げられる。アルキニル基としてはエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル基等が挙げられる。このような脂肪族基として特に好ましいのは、メチル基、エチル基である。また、非置換または置換されているフェニル基として、特に好ましいのはフェニル基である。

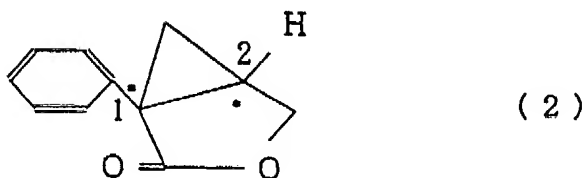
式(1)で表わされる本発明の化合物は、その式(1)から明らかな通り、1位、2位および2'位に3つの不斉炭素原子を有し、8種の光学活性体が存在し得、例えば、1S, 2R, 2'Sの光学活性体、1S, 2R, 2'Rの光学活性体、1R, 2S, 2'Rの光学活性体、1R, 2S, 2'Sの光学活性体、それらのラセミ体等が挙げられる。特に、Rが低級脂肪族基である場合は、1S, 2R, 2'Sの光学活

性体およびそのラセミ体が好ましい。

上記の薬学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、グリコール酸、フマル酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

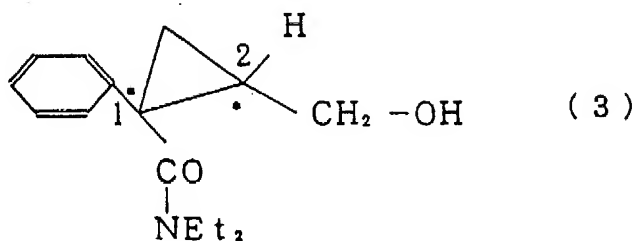
式(1)で表わされる本発明の化合物は、例えば次の方法により製造することができる。

まず、エピクロロヒドリンを、反応溶媒中、強塩基試薬の存在下で、フェニルアセトニトリルと反応させ、得られた生成物を加水分解した後、酸処理して、式(2)



で表されるラクトン体〔以下、「ラクトン体(2)」と称する〕を得る。

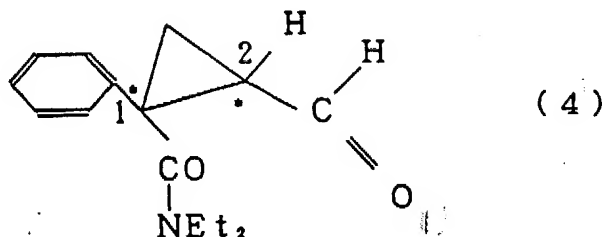
該ラクトン体(2)を、反応溶媒中にて、リチウムジエチルアミドと反応させて、式(3)



で表されるヒドロキシメチル体〔以下、「ヒドロキシメチル

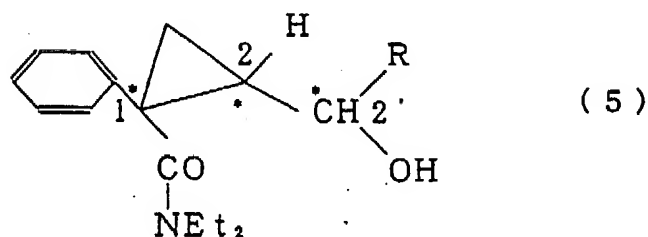
体 (3)」と称する) を得る。

該ヒドロキシメチル体 (3) を、反応溶媒中にて、スウェン酸化法 (Swern Oxidation)、モファット酸化法、クロム酸酸化法等の酸化法により酸化して、式 (4)



で表されるアルデヒド体 [以下、「アルデヒド体 (4)」と称する] を得る。

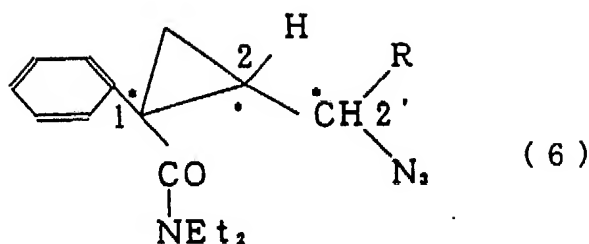
該アルデヒド体 (4) を、反応溶媒中にて、グリニャール試薬等の有機金属試薬と反応させて、式 (5)



(式中、R は式 (1) で定義したのと同じ意味を有する) で表されるアルコール体 [以下、「アルコール体 (5)」と称する] を得る。

該アルコール体 (5) を、反応溶媒中にて、トリフェニルホスフィンおよび四ハロゲン化炭素の存在下で NaN_3 と反応させて、式 (6)

7



(式中、Rは式(1)で定義したのと同じ意味を有する)で表されるアジド体〔以下、「アジド体(6)」と称する〕を得る。

そして最終的に、該アジド体(6)を反応溶媒中、1～5気圧の水素ガス雰囲気下にて、接触還元触媒の存在下で還元することにより目的化合物(1)が得られる。

エピクロロヒドリンをフェニルアセトニトリルと反応させてラクトン体(2)を得る反応において、エピクロロヒドリンは、フェニルアセトニトリルに対して0.2～2倍当量の量を用い、反応は、 $-80 \sim 50^{\circ}$ で0.5～50時間行なう。また、使用される反応溶媒としては、テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)等が挙げられる。このような反応溶媒は、フェニルアセトニトリルの重量に対して5～50倍量用いることが好ましい。強塩基試薬としては、ナトリウムアミド、ナトリウムヒドリド、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。上記の反応は、無水系で行うのが好ましく、またアルゴンのような不活性ガス

気流下で行うのが好ましい。

上記の反応により得られた生成物、すなわち1-フェニル-1-シアノ-2-ヒドロキシメチルシクロプロパンは、エタノールのような反応溶媒中にて、1～30倍当量のアルカリ水溶液を用いて加水分解した後、大過剰の酸を用いて酸処理することにより、所望のラクトン体(2)が得られる。このような加水分解は0～100℃、好ましくは加熱下で、0.5～50時間行なう。また、加水分解に続いて行なわれる酸処理も同様に0～100℃、0.5～50時間行なう。上記の加水分解に用いられるアルカリ水溶液としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリ水溶液が挙げられる。上記の加水分解反応によりニトリルが加水分解され、1-フェニル-2-ヒドロキシメチルシクロプロパンカルボン酸が生成される。上記の酸処理により前記生成物がラクトン化されるのであるが、この処理に使用される酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸などの公知の酸が挙げられる。

ラクトン体(2)からヒドロキシメチル体(3)を得る反応において使用されるリチウムジエチルアミドは、ジエチルアミンとブチルリチウムとを反応させることにより調製でき、該ラクトン体(2)の重量に対して1～10倍量が用いられる。この反応は、通常、-100℃～室温の温度で、好ましくは0℃以下の温度で、0.5～10時間行なわれる。また、使用される反応溶媒としては、テトラヒドロフラン(THF)

、ジエチルエーテル、トルエン、ヘキサン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ジクロロメタン等が挙げられ、該ラクトン体 (2) の重量に対して 5 ~ 50 倍量が用いられる。上記の反応においては、無水系で行うのが好ましく、またアルゴンのような不活性ガス気流下で行うのが好ましい。

ヒドロキシメチル体 (3) からアルデヒド体 (4) を得る反応において、使用される反応溶媒としては、酸化反応に使用される通常の不活性溶媒が挙げられ、該ヒドロキシメチル体 (3) の重量に対して 5 ~ 50 倍量が用いられる。このヒドロキシメチル体 (3) の酸化に用いられる酸化剤は、採用される酸化法に応じて適宜選択されるものであり、該ヒドロキシメチル体 (3) に対して 1 ~ 10 倍当量が用いられる。上記反応において用いられる酸化法と酸化剤の組み合わせとしては、酸化剤として DMSO を用いるスウン酸化法またはモファット酸化法、酸化剤としてピリジニウムクロクロレート、二クロム酸ピリジニウム等を用いるクロム酸酸化法が挙げられるが、オキザリルクロライドおよび DMSO で処理後、トリエチルアミンのような塩基処理によるスウン酸化法が好ましい一例である。上記の反応は、 -100°C ~ 室温の温度、好ましくは 0°C 以下の温度で、0.5 ~ 10 時間行われる。

アルデヒド体 (4) からアルコール体 (5) を得る反応に

10

において、使用される反応溶媒としてはTHF、ジエチルエーテル、トルエン、ヘキサン、DMF、DMSO等が挙げられる。反応溶媒の量は、該アルデヒド体(4)の重量に対して5～50倍量である。また、2'位に、式(1)で定義されたR基を導入するために、グリニャール試薬等の有機金属試薬が用いられる。例えば、このようなグリニャール試薬としては、メチルMgBr、エチルMgBr、プロピルMgBr、イソプロピルMgBr、ブチルMgBr、イソブチルMgBr等の低級アルキルMgBr、低級アルケニルMgBr、低級アルキニルMgBr等の低級脂肪族MgBr、フェニルMgBr等の置換基を有していてもよいフェニルMgBrが挙げられる。また、グリニャール試薬以外の有機金属試薬としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル等の低級脂肪族基等の有機置換基を有する有機リチウム、有機アルミニウム、有機チタニウム、有機亜鉛などの、カルボニル基に付加しうる概知の有機金属試薬が挙げられる。グリニャール試薬等の有機金属試薬の量は、該アルデヒド体(4)に対して1～10倍当量である。上記の反応は、無水系で行うのが好ましく、またアルゴンのような不活性ガス気流下で行うのが好ましい。この反応は-100℃～室温で、好ましくは0℃以下の温度で0.5～10時間行なうことができる。

11

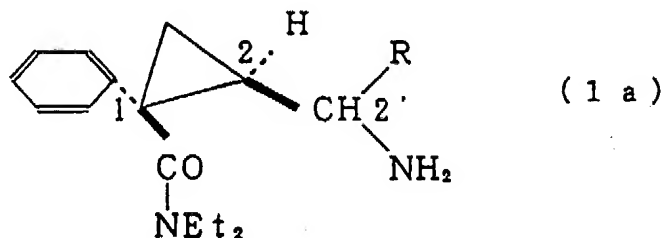
アルコール体 (5) からアジド体 (6) を得る反応において、使用される反応溶媒としては非プロトン性溶媒が挙げられ、該アルコール体 (5) の重量に対して 5 ~ 50 倍量用いることができる。四ハロゲン化炭素としては、四臭化炭素、四塩化炭素、四沃化炭素等が挙げられる。また、この反応において、トリフェニルホスフィンおよび四ハロゲン化炭素は、各々、該アルコール体 (5) に対して 1 ~ 10 倍当量、 NaN_3 は、該アルコール体 (5) に対して 1 ~ 100 倍当量を用いられる。上記反応は、 $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温で、0.5 ~ 50 時間行われる。

アジド体 (6) から目的化合物 (1) を得る反応において、使用される反応溶媒としては、接触還元反応に用いられる種々の溶媒が用いられるが、例えば酢酸エチル、ヘキサン、メタノール、エタノール、THF 等は好ましい一例である。このような反応溶媒は、該アジド体 (6) の重量に対して 5 ~ 50 倍量用いることができる。接触還元触媒としては、Pd、Ni、Pt 等の金属触媒が挙げられるが、Pd を用い、炭素と混合したもの (Pd/C) は好ましい一例である。こうした触媒は、該アジド体 (6) に対して 0.001 ~ 1 倍当量用いることができる。この還元反応は、 $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ で 0.5 ~ 50 時間行なうことができる。

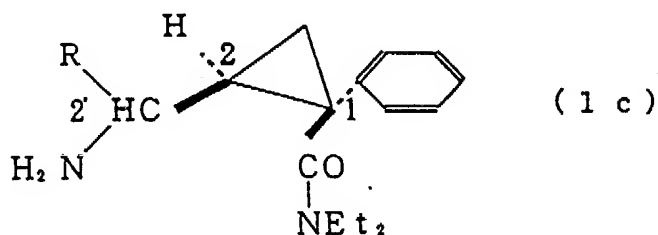
上記の出発原料であるエピクロロヒドリンから、化合物 (2)、(3)、(4)、(5) および (6) を経て目的化合

12

物(1)を得る工程において、出発原料として(R) - (-) - エピクロロヒドリンを使用した場合には、1S, 2R, 2'Sの光学活性な化合物(1)、即ち、式(1a)



(式中、Rは式(1)で定義したのと同じ意味を有する)で表される化合物〔以下、「化合物(1a)」と称する〕が得られ、出発原料として(S) - (+) - エピクロロヒドリンを使用した場合には、1R, 2S, 2'Rの光学活性な化合物(1)、即ち、式(1c)



(式中、Rは式(1)で定義したのと同じ意味を有する)で表される化合物〔以下、「化合物(1c)」と称する〕が得られ、出発原料としてラセミ体エピクロロヒドリンを使用した場合には、化合物(1a)と化合物(1c)のラセミ体を得られる。

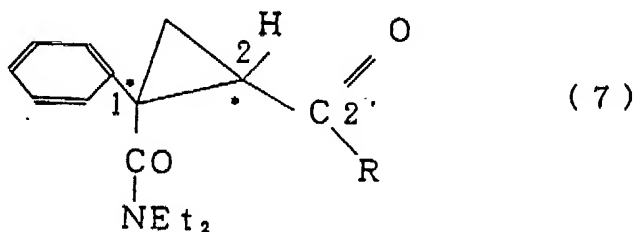
従って、(R) - (-) - エピクロロヒドリンを使用した場合の中間生成物であるラクトン体(2)、ヒドロキシメチ

13

ル体 (3) およびアルデヒド体 (4) は各々 1 S, 2 R の光学活性体、アルコール体 (5) およびアジド体 (6) は各々 1 S, 2 R, 2' S の光学活性体として得られ、(S) - (+) - エピクロロヒドリンを使用した場合の中間生成物であるラクトン体 (2)、ヒドロキシメチル体 (3) およびアルデヒド体 (4) は各々 1 R, 2 S の光学活性体、アルコール体 (5) およびアジド体 (6) は各々 1 R, 2 S, 2' R の光学活性体として得られる。

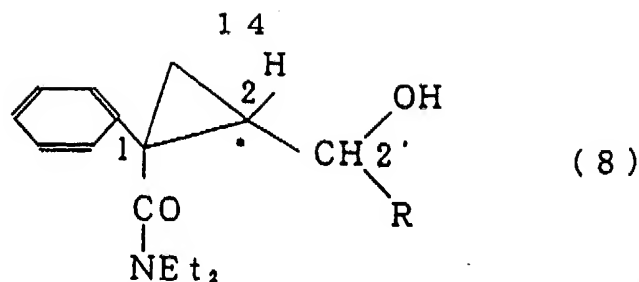
また、本発明において、式 (1) で表わされる化合物は、例えば、次の方法によっても製造される。

すなわち、上記の工程において製造されたアルコール体 (5) を、反応溶媒中で、スウン酸化法、モファット酸化法、クロム酸酸化法等の酸化法により酸化して、式 (7)



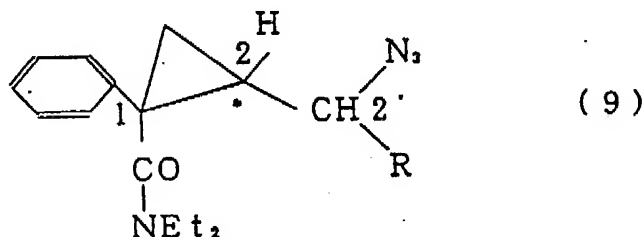
(式中、R は式 (1) で定義したのと同じ意味を有する) で表されるケトン体〔以下、「ケトン体 (7)」と称する〕を得る。

該ケトン体 (7) を反応溶媒中ケトンをアルコールに還元することのできる還元剤で還元して、式 (8)



(式中、Rは式(1)で定義したのと同じ意味を有する)で表されるアルコール体〔以下、「アルコール体(8)」と称する〕を得る。

該アルコール体(8)を反応溶媒中トリフェニルホスフィンおよび四ハロゲン化炭素の存在下でNaN₃を反応させて、式(9)



(式中、Rは式(1)で定義したのと同じ意味を有する)で表されるアジド体〔以下、「アジド体(9)」と称する〕を得る。

該アジド体(9)を反応溶媒中水素ガス気流下接触還元触媒の存在下で還元することにより目的化合物(1)が得られる。

アルコール体(5)からケトン体(7)を得る反応において、使用される反応溶媒としては、酸化反応に使用される通常の不活性溶媒が挙げられる。この該アルコール体(5)の酸化に用いられる酸化剤は、採用される酸化法に応じて適宜

15

選択されるものであり、該アルコール体（５）に対して１～１０倍当量用いられる。上記反応において用いられる酸化法と酸化剤の組み合わせとしては、酸化剤としてＤＭＳＯを用いるスウン酸化法またはモファット酸化法、酸化剤としてピリジニウムクロクロメート、ニクロム酸ピリジウム等を用いるクロム酸酸化法が挙げられるが、酸化剤としてニクロム酸ピリジウムを用いるクロム酸酸化法が好ましい一例である。上記の反応は、 -100°C ～室温下で０．５～１０時間行うことができる。

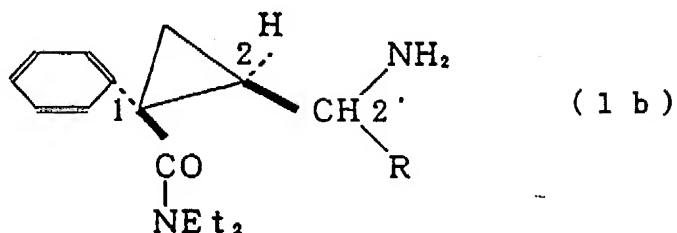
ケトン体（７）からアルコール体（８）を得る反応において、使用される反応溶媒としては、ＴＨＦ等の還元に対して安定な不活性溶媒が挙げられる。反応溶媒は、該ケトン体（７）の重量に対して５～５０倍量用いることができる。ケトンアルコールに還元することのできる還元剤としては、 BH_3 、 NaBH_4 、 LiAlH_4 、 DIBALH （ジイソブチルアルミニウムヒドリド）、 NaBH_3CN 等のホウ素系またはアルミニウム系還元剤、 Pd 、 Pt 、 Ni 等の接触水素還元触媒等が挙げられる。このような還元剤は、該ケトン体（７）に対して１～１０倍当量用いることができる。上記の反応は通常、 -100°C ～室温下で０．５～５０時間行われる。

アルコール体（８）からアジド体（９）を得る反応は、前記のアルコール体（５）からアジド体（６）を得る反応の方

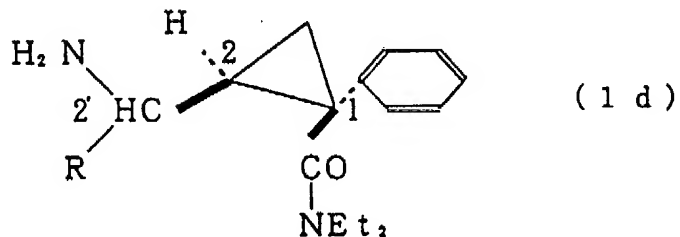
16

法と同様にして行うことができる。また、アジド体（9）から目的化合物（1）を得る反応は、前記のアジド体（6）から目的化合物（1）を得る反応の方法と同様して行うことができる。

上記のアルコール体（5）からケトン体（7）を經由して目的化合物（1）を得る工程において、アルコール体（5）の前駆体であるラクトン体（2）を製造するための出発原料であるエピクロロヒドリンとして（R）－（－）－エピクロロヒドリンを使用した場合には、1 S, 2 R, 2' Rの光学活性な化合物（1）、即ち、式（1 b）



（式中、Rは式（1）で定義したのと同じ意味を有する）で表される化合物〔以下、「化合物（1 b）」と称する〕が得られ、出発原料として（S）－（＋）－エピクロロヒドリンを使用した場合には、1 R, 2 S, 2' Sの光学活性な化合物（1）、即ち、式（1 d）



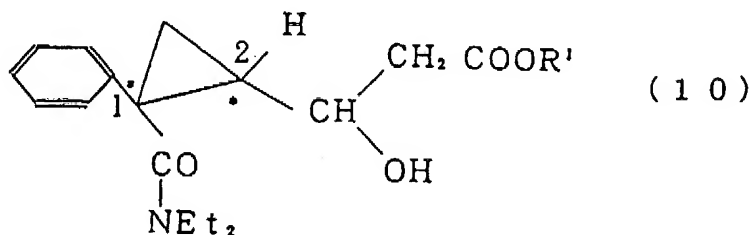
(式中、Rは式(1)で定義したのと同じ意味を有する)で表される化合物〔以下、「化合物(1d)」と称する〕が得られ、出発原料としてラセミ体エピクロロヒドリンを使用した場合には、化合物(1b)と化合物(1d)のラセミ混合物が得られる。

従って、(R) - (-) - エピクロロヒドリンを使用した場合の中間生成物であるアルコール体(8)およびアジド体(9)は各々1S, 2R, 2'Rの光学活性体として得られ、(S) - (+) - エピクロロヒドリンを使用した場合の中間生成物であるアルコール体(8)およびアジド体(9)は各々1R, 2S, 2'Sの光学活性体として得られる。

さらにまた、本発明においては、式（１）においてRが炭素数２～５の不飽和脂肪族基である目的化合物（１）を製造する場合には、アジド体（６）または（９）を還元する工程において、R基中の不飽和結合まで還元されてしまう恐れが生じる。このような場合には、R基の導入は、上記の工程のようにアルデヒド体（４）にグリニャール試薬を反応させて導入する代わりに、該アルデヒド体（４）に、所望の不飽和脂肪族基に変換しうる基を予め導入し、続いてそのような基を有するアルデヒド体（４）誘導体からアルコール体等を経由して得られるアジド体をアミノ体に還元し、その後で、該基を不飽和脂肪族基に変換する反応を行なえばよい。

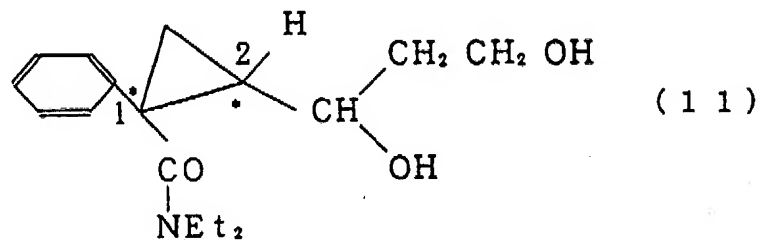
例えば、式（１）においてRがビニル基である本発明の化合物を得るための工程を以下に示す。

すなわち、上記の工程で得たアルデヒド体（４）を、THFのような反応溶媒中にて、エトキシカルボニルメチルリチウム等のリチオ化した酢酸低級アルキルエステルを反応させて、式（１０）



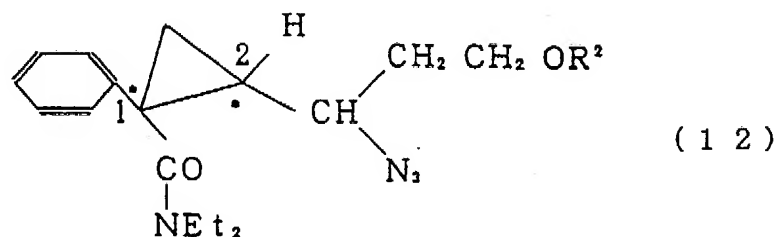
（式中、 R' は低級アルキル基を示す）で表されるアルコール体〔以下、「アルコール体（１０）」と称する〕を得る。

該アルコール体 (10) を低級アルコール、例えばメタノール等の反応溶媒中 NaBH_4 で還元して式 (11)



で表されるジオール体〔以下、「ジオール体 (11)」と称する〕を得る。

該ジオール体 (11) を、反応溶媒中にて、一級水酸基を選択的に保護できる水酸基保護基、例えばピバロイル基等を含有する保護試薬と反応させて、該ジオール体 (11) の3位の水酸基を保護した後、反応溶媒中トリフェニルホスフィンおよび四ハロゲン化炭素の存在下 NaN_3 を反応させて、式 (12)

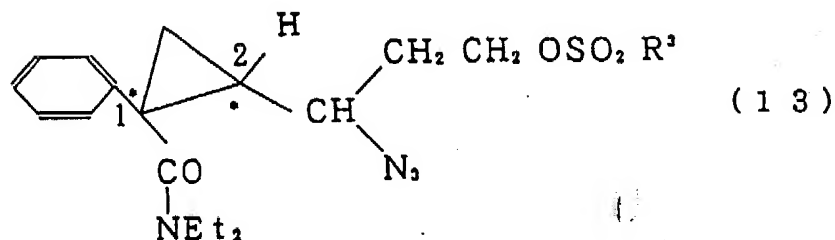


(式中、 R^2 は水酸基の保護基を示す) で表されるアジド体〔以下、「アジド体 (12)」と称する〕を得る。

該アジド体 (12) の水酸基の保護基を脱離化した後、該水酸基をジクロロメタン、クロロホルム等の反応溶媒中トリ

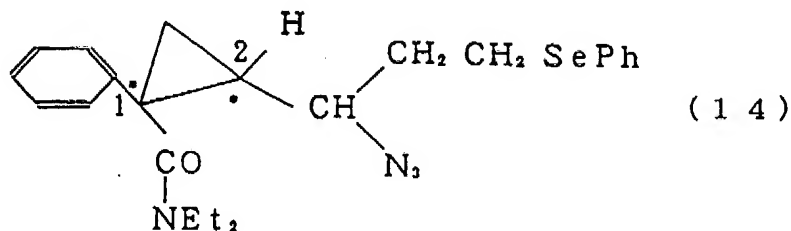
20

エチルアミン、ジメチルアミノピリジン等の第3級有機アミンの存在下、スルホニルハライド、例えばメタンスルホニルハライド、トルエンスルホニルハライド等でスルホニル化して式(13)



(式中、 R^3 は有機スルホニル基を示す)で表されるアジド体〔以下、「アジド体(13)」と称する〕を得る。

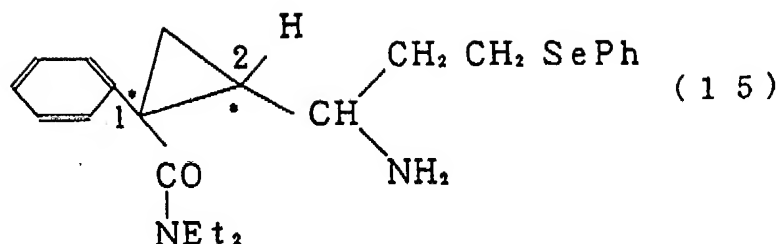
該アジド体(13)を反応溶媒中にて、ジフェニルジセレニドと $NaBH_4$ との反応物と反応させて、該アジド体(13)の有機スルホニルオキシ基をフェニルセレニル化して式(14)



で表されるアジド体〔以下、「アジド体(14)」と称する〕を得る。

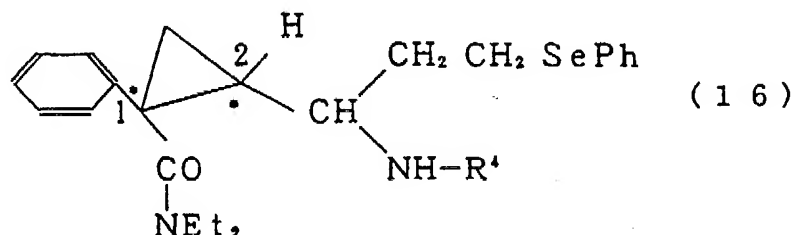
該アジド体(14)を、ピリジン中トリフェニルホスフィンと反応させた後、28%アンモニア水を作用させて式(15)

21



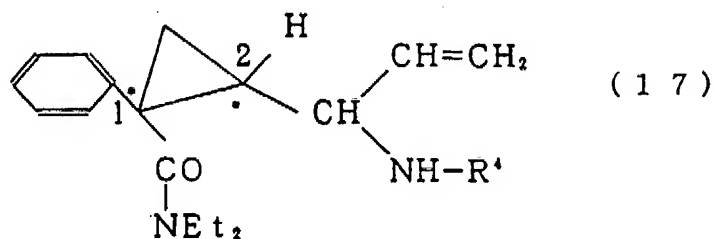
で表されるアミノ体〔以下、「アミノ体(15)」と称する〕を得る。

該アミノ体(15)を、酸処理により脱離されるような公知のアミノ保護基、例えば *t*-ブトキシカルボニル基を含有する試薬と反応させて、アミノ体(15)のアミノ基を該保護基で保護して、式(16)



(式中、 R' はアミノ基の保護基を示す)で表されるセレニル体〔以下、「セレニル体(16)」と称する〕を得る。

該セレニル体(16)を、THF等の反応溶媒中にて、過酸化水素と反応させて、該セレニル体(16)のフェニルセレニル基を酸化脱離して、式(17)



22

(式中、R'はアミノ保護基を示す)で表される保護アミノ体〔以下、「保護アミノ体(17)」と称する〕を得る。

保護されたアミノ体(17)のアミノ保護基を、公知の方法により脱離化して、Rがビニル基である目的化合物(1)が得られる。

アルデヒド体(4)と反応させるリチオ化酢酸低級アルキルエステルの調製は、例えばエトキシカルボニルメチルリチウムの場合には、ヘキサメチルジシラザンとTHFの混合溶液にアルゴン気流下ブチルリチウムのヘキサン溶液を加えて後、ドライアイス冷媒冷却下無水酢酸エチルを加えて調製することができる。エトキシカルボニルメチルリチウムのようなリチオ化酢酸低級アルキルエステルは、該アルデヒド体(4)に対して1~20倍当量用いることができる。

アルデヒド体(4)からアルコール体(10)への反応は、-80~0℃、好ましくはドライアイス冷媒冷却下、アルゴンガス気流下で0.5~10時間行なうことができる。上記反応の結果、2'位の立体配置の異なる2種のアルコール体(10)が得られるが、シリカゲル等の担体を用いるカラムクロマトグラフィーにより分離精製できる。

従って、1S, 2Rの光学活性体のアルデヒド体(4)を使用した場合には、1S, 2R, 2'Sおよび1S, 2R, 2'Rの光学活性体のアルコール体(10)が得られる。

アルコール体(10)からジオール体(11)への反応に

23

において、用いられる反応溶媒としてはメタノールのような低級アルコール等が挙げられ、該アルコール体（10）の重量に対して5～50倍量用いることができる。NaBH₄は該アルコール体（10）に対して1～20倍当量用いることができる。この反応は-80℃～還流温度で0.5～30時間行なうことができるが、通常は室温下で充分進行する。

ジオール体（11）の3位の水酸基の保護化反応において、用いられる反応溶媒としては無水ピリジンなどが挙げられ、該ジオール体（11）の重量に対して5～50倍量用いられる。用いられる保護試薬としては、例えばピバロイルクロライドなどが挙げられ、該ジオール体（11）に対して1～20倍当量用いることができる。この反応は-80℃～還流温度で0.5～30時間行なうことができるが、好ましくは氷冷下アルゴンガス気流下で行うことができる。

このようにして3位の水酸基が保護されたジオール体（11）からアジド体（12）を得る反応は、前記のアルコール体（5）からアジド体（6）を得る場合と実質的に同じ方法により行なうことができる。

アジド体（12）の水酸基の保護基、例えばピバロイル基の脱離化は、メタノール等の反応溶媒中、好ましくはアルゴンガス気流下、ナトリウムメトキシaidを反応させることにより行われる。上記の反応は通常は室温で、0.5～30時間行なわれる。

24

上記の反応より得られたアルコール体の水酸基の有機スルホニル化に使用される有機スルホニルハライドの好ましい一例としてはトシルクロライドが挙げられる。有機スルホニルハライドは、該アジド体(12)に対して1~20倍当量用いることができる。この反応において、反応溶媒は、該アジド体(12)の重量に対して5~50倍量用い、第3級有機アミンは、該アジド体(12)の重量に対して1~20倍量用いることができる。この反応は -20°C ~還流温度の温度で0.5~30時間行なわれ、アルゴンガス気流下で行うのが好ましい。

アジド体(13)をフェニルセレニル化してアジド体(14)を得る方法は、ジフェニルジセレニドを反応溶媒に溶解した溶液にさらに NaBH_4 を加えて溶液とし、これにアジド体(13)を反応させることを包含する。反応はアルゴン気流下で行うのが好ましい。アジド体(13)をフェニルセレニル化してアジド体(14)を得る反応において、用いられる反応溶媒としては、例えば無水エタノール等の低級アルコールが挙げられるが、該アジド体(13)に対して5~50倍量用いることができる。この反応において、ジフェニルジセレニドと NaBH_4 との反応物は、該アジド体(13)に対して1~20倍当量用いることができる。この反応は -80° ~還流温度の温度で、0.5~30時間行なわれ、通常は室温で充分に進行する。

25

アジド体(14)からアミノ体(15)を得る反応において、アジド体(14)とトリフェニルホスフィンとの反応、およびその反応生成物とアンモニア水との反応は、ともに $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ にて0.5～30時間行なわれるが、室温でも十分に進行する。これらの反応において、反応溶媒としてのピリジンは該アジド体(14)の重量に対して5～50倍量用いられ、トリフェニルホスフィンは該アジド体(14)に対して1～20倍当量用いられ、アンモニア水は該アジド体(14)の重量に対して1～100倍量用いることができる。

アミノ体(15)のアミノ基の保護は、公知のアミノ保護化方法と同様の方法で行われる。例えば、該アミノ体(15)の重量に対して5～50倍量の無水ジクロロメタン等の反応溶媒中で、該アミノ体(15)に対して1～20倍当量のジ-*t*-ブチルジカーボネート等の保護試薬を用いて、アミノ体(15)と保護試薬との反応を $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で0.5～30時間行なうことにより達成することができる。

セレニル体(16)の酸化により保護アミノ体(17)を得る反応において、用いられる反応溶媒は該セレニル体(16)の重量に対して5～50倍量である。該セレニル体(16)と過酸化水素との量比は、該セレニル体(16)に対して過酸化水素が1～100倍当量である。この反応は、 $-80 \sim 60^{\circ}\text{C}$ で0.5～30時間行なうことができるが、通常

は加熱下で行なう。

保護アミノ体（17）のアミノ基の保護基の脱離化により目的化合物（1）を得る反応は、公知のアミノ保護基を脱離化する公知の方法により行われる。例えば *t*-ブトキシカルボニル基の脱離化は、該保護アミノ体（17）の重量に対して5～50倍量のメタノール等の反応溶媒中、該保護アミノ体（17）に対して1～100倍当量のトリフルオロ酢酸等で酸処理すればよく、このようにして所望のRがビニル基である目的化合物（1）が得られる。この反応は、-20～100℃で0.5～30時間行なうことができる。

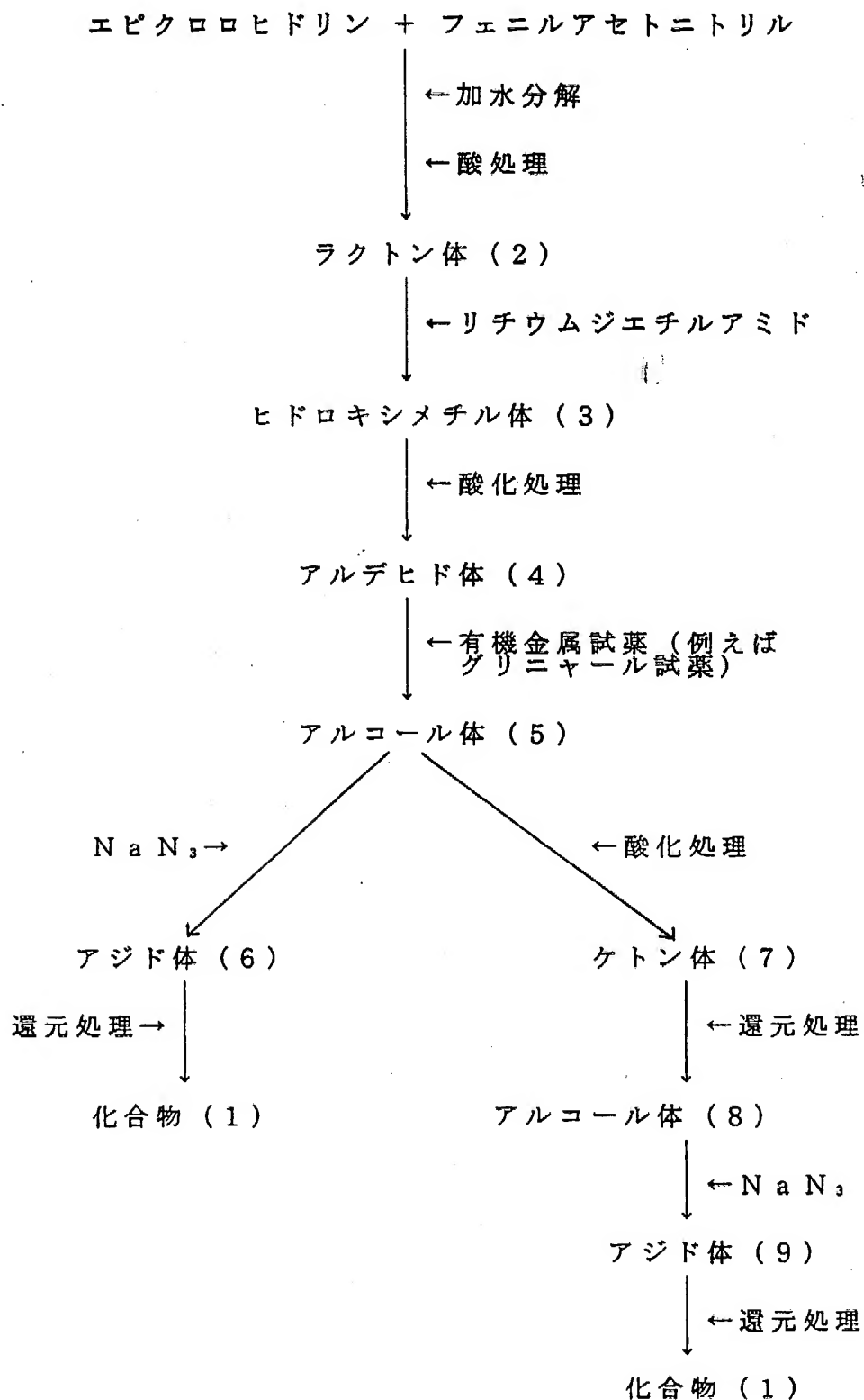
上記の各反応においては、薄層クロマトグラフィー（TLC）、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等によって反応の経過を追跡することができる。したがって、例えば、クロマト上のスポット濃度から生成物が最大に生成されたことを確認して、適宜反応を終了させればよい。

上記の各工程において得られる中間体（これらも新規な化合物である）は、通常は単離せず、そのまま（i n s i t u）次の反応に供することができる。また、これらの中間体は各々分離、精製してから次の反応に供してもよい。最終的に得られる化合物（1）の分離、精製、および所望により行なわれる各工程で得られるその中間体の分離、精製は、有機化合物を分離、精製する公知の手段により、例えば、抽出、洗浄、濃縮、結晶化、クロマトグラフィー等を適宜組み合わせ

せることにより行なえばよい。

このようにして得られた化合物（１）を薬学的に許容される酸との付加塩を得る場合には、公知の手段を適宜組み合わせることにより得られる。例えば、塩酸塩を得る場合には、化合物（１）をクロロホルム等の非親水性有機溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液のようなアルカリ水溶液を加えて分液した後、有機層の溶媒を留去し、得られた残渣をメタノール、エタノール等の親水性有機溶媒に溶解し、この溶液を塩酸水で平衡化した陰イオン交換樹脂にチャージし、上記親水性有機溶媒で溶出することにより行うことができる。

上記において説明した式（１）で表わされる本発明の化合物を製造する工程の理解を容易にするために、以下にこの工程のフローチャートを示す。

化合物（１）の製造のフローチャート

29

本発明の化合物（１）、そのラセミ体、またはその薬学的に許容されうる酸付加塩（以下、単に「本発明の化合物」という）は、単独で投与してもよいし、あるいは薬学上許容される担体、希釈剤または賦形剤との組成物として投与してもよい。その組成物における成分比は、投与経路や投与計画等によって適宜決定することができる。

また、本発明の化合物は、患者の症状に応じて他薬と併合して用いてもよい。

本発明の化合物を経口投与する場合は、錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、液剤、エリキシル剤等の形態で、また、非経口投与の場合は、注射剤、坐剤、軟膏剤または点鼻剤等の形態で用いることができる。

経口投与に用いられる固体担体としては、たとえば、乳糖、白糖、マンニトール等の少糖類；コーン、馬鈴薯等の澱粉類、結晶セルロース、リン酸カルシウム、合成ケイ酸アルミニウム等の賦形剤；カルボキシメチルセルロースのナトリウム塩またはカルシウム塩；ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩；タルク；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース等の加工澱粉；ゼラチン、寒天、ガム、アルギン酸ナトリウム；ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

カプセル、錠剤、顆粒、粉末の場合には、活性成分としてのイソキノリンスルホンアミド誘導体を一般に１～８０重量％、好ましくは１～６０重量％含むように製剤される。

30

また、経口投与が液剤の場合には、0.01～20重量%の活性成分を含む溶液やシロップ剤を用いるのが好ましく、この場合、担体としては水、エタノールに加えて、芳香剤や甘味料などを加えるのが望ましい。

非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合には、活性成分としての本発明の化合物は、溶液を等張にするために食塩またはグルコース等の他の溶質を添加した無菌溶液として使用される。

注射用の適当な溶剤としては、滅菌水、塩酸リドカイン溶液（筋肉内注射用）、生理食塩水、ブドウ糖、静脈内注射用液体、電解質溶液（静脈内注射用）等が挙げられる。これらの注射液の場合には、通常0.01～20重量%、好ましくは0.1～10重量%の活性成分としての本発明の化合物を含むようにすることが好ましい。

坐剤や軟膏剤（経皮剤）として投与する場合は、活性成分としての本発明の化合物を1～80重量%含有する製剤とするのが好ましく、その担体としては、ワセリン、パラフィン、密ロウ、ラノリン、カカオ脂等の動植物油脂；マクロゴール、ウィテップゾール等の合成油脂；乳化剤；保存剤；吸収促進剤などを加えることができる。

経鼻的投与を行なう場合は、活性成分をすでに述べた液剤に用いられる担体とともに乳化剤やその他の促進剤と処方することができる。

本発明の化合物の投与量は、患者の年齢、健康状態、体重、症状の程度、同時処置があるならばその種類、処置頻度、所望の効果の性質等によって変わるが、一般に $0.01 \sim 60 \text{ mg/kg}$ （体重）・日である。特に、経口投与の場合には、 $0.02 \sim 60 \text{ mg/kg}$ （体重）・日が好ましく、非経口投与の場合には、 $0.01 \sim 20 \text{ mg/kg}$ （体重）・日が好ましい。また、その投与回数は、1日1回または数回に分割して投与される。

次に、本発明の化合物（1）またはその薬学的に許容されうる酸付加塩のNMDA受容体拮抗作用について述べる。

すなわち、本発明の化合物（1）またはその薬学的に許容されうる酸付加塩として、後述する実施例において合成された表1に示す化合物を用いて、ラット大脳被質膜のNMDA受容体への ^3H -MK801結合阻害能を以下のような方法で評価した。なお、この評価実験においては、対照化合物として、前記した式（A）で表わされる公知化合物を用いて評価した。

（1）ラット大脳皮質膜画分の調製

SD系雄性ラット（ $200 \sim 300 \text{ g}$ 、5匹）を断頭後、すばやく脳を取り出し、これを氷冷した 0.32 M 蔗糖溶液に浸しながら大脳皮質を摘出し、重量を測定したところ合計 4.0 g であった。これに 10 mM $\text{N}-2$ -ヒドロキシエチルピペラジン- $\text{N}'-2$ -エタンスルホン酸水溶液（HE

32

P E S) (p H 7 . 4) 2 0 m l を加え、ホモジナイザー (5 0 0 r p m) でホモジネートした。このホモジネートを遠心分離 (4 8 0 0 0 G 、 1 5 分、以下の遠心分離条件は特記しない限り、これに同じ) し、得られた沈渣を蒸留脱イオン水 2 0 m l で再浮遊した。この溶液を、大脳皮質膜に内在しているグルタミン酸およびグリシンを分解除去するために、37℃で20分間保温した。これを遠心分離し、得られた沈渣を再び蒸留脱イオン水 2 0 m l で再浮遊し、37℃で20分間保温した後、遠心分離により沈渣を集めた。この沈渣を 1 m M エチレンジアミン四酢酸 (E D T A) 含有 1 0 m M H E P E S (p H 7 . 4) 2 0 m l で再浮遊し、37℃で20分間保温した後、遠心分離により沈渣を集め、10 m M H E P E S (p H 7 . 4) 2 6 m l に再浮遊した後、2 m l ずつ分注し、大脳皮質膜画分として-80℃で保存した。

(2) ^3H -MK801 結合阻害能の測定方法

上記で調製したラット大脳皮質膜画分凍結保存液 2 m l を測定実験の直前に解凍し、10 m M H E P E S (p H 7 . 4) 3 0 m l を加えて希釈した。この希釈液を遠心分離し、得られた沈渣を 1 0 m M H E P E S (p H 7 . 4) 3 0 m l に再浮遊させることにより、大脳皮質膜を含む沈渣の洗浄を行ない、再び遠心分離により沈渣を集めた。この沈渣を同様の方法でさらに2回洗浄し、得られた沈渣を 1 0 m M H E P E S (p H 7 . 4) 6 m l に再浮遊し、 ^3H -MK80

33

1 結合能測定用膜画分として使用した。

この膜画分 0.1 ml に被検体（すなわち、本発明の化合物）、 ^3H -MK 801 [一般名 Dizocilpine, (5R, 10S) - (+) - 5-メチル-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプタン-5, 10-イミン] [米国、ニューイングランド・ヌクレア社製、比活性 24 Ci (888 GBq) / mM、最終濃度 4 nM]、グルタミン酸（最終濃度 10^{-5}M ）およびグリシン（最終濃度 10^{-5}M ）を加え、全量 1 ml として 25℃ で 60 分間保温した。この溶液をガラス繊維濾紙 [イギリス国、ワットマン社製 (Whatman GF/C)] を用いて吸引濾過し、濾紙を 10 mM HEPES (pH 7.4) 5 ml で 2 回洗浄した。この濾紙をバイアル瓶に移して乾燥させた後、トルエン系液体シンチレータを 5 ml 加えて放射活性を測定し、大脳皮質膜の NMDA 受容体に結合する ^3H -MK 801 を定量した。特異的結合能は、フェンシクリジン (PCP) $10\text{ }\mu\text{M}$ 存在下で行った値を非存在下で行った値から差し引いて算定した。 ^3H -MK 801 結合阻害率 (%) は、公知化合物である化合物 (A) を用いた場合の ^3H -MK 801 結合阻害率を 10% とし、それを基準にして示したものである。

(3) 測定結果

ラット大脳皮質膜画分における本目的化合物 (1) または

その薬学的に許容される酸付加塩の ^3H -MK 801結合阻害能を測定した結果は、表1の通りである。

表 1

被検体		^3H -MK 801結合阻害率 (%)
化合物番号	使用量	
A	10^{-6}M	101
7 a	10^{-6}M	71
7 b	10^{-6}M	75
31 a	10^{-6}M	64
31 b	10^{-6}M	67
7 f	10^{-6}M	81

上記の結果から、本発明の化合物(1)の塩酸塩は、公知化合物である化合物(A)より極めて高いNMDA受容体拮抗作用を有することが分かる。

したがって、本発明の化合物(1)、そのセلامي体、またはその薬学的に許容される酸付加塩は、NMDA受容体拮抗作用を有する公知化合物に比較して、その拮抗活性が著しく高く、脳梗塞防止、虚血性疾患保護剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

次に、参考例および実施例を挙げて、本発明の製造例について具体的に説明するが、これにより本発明を限定するもの

ではない。

以下に、参考例1（出発原料としての（R）－（－）－エピクロロヒドリンからラクトン体の製造）、参考例2（ラクトン体からヒドロキシメチル体の製造）、参考例3（ヒドロキシメチル体からアルデヒド体の製造）、参考例4（アルデヒド体からアルコール体の製造）、参考例5（アルコール体からアジド体の製造）、実施例1〔アジド体から本発明の化合物（化合物6a, 6b）の製造〕および実施例2〔本発明の化合物（化合物6a, 6b）からそれらの酸付加塩（化合物7a, 7b）の製造〕を示す。

参考例1

（1S, 2R）－1－フェニル－2－ヒドロキシメチルシクロプロパンカルボン酸無水物（化合物1）

ナトリウムアミド8.58g（0.22mol）を無水ベンゼン40mlに懸濁し、これに、アルゴン気流下、0℃に冷却下、フェニルアセトニトリル11.5ml（0.10mol）と無水ベンゼン20mlとの混合溶液を滴下した。滴下終了後、室温で3時間攪拌した。反応液に氷冷下（R）－（－）－エピクロロヒドリン6.8ml（0.087mol）と無水ベンゼン20mlとの混合溶液を滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧下留去した反応液に、エタノール20mlおよび1N－KOH水溶液10mlを加え、15時間還流させた。反応後、反応液を氷冷

36

下 12 N 塩酸で酸性にした後、減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：3）にて精製し、橙色油状物質として化合物 1（10.1 g, 0.058 mol, 収率 58%）を得た。

参考例 2

(1S, 2R) - 1 - フェニル - 2 - ヒドロキシメチルシクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド（化合物 2）

ジエチルアミン 1.7 ml (16 mmol) と無水テトラヒドロフラン 20 ml との混合溶液に、アルゴン気流下、0℃に冷却下、1.64 M ブチルリチウムのヘキサン溶液 11 ml (16 mmol) を滴下して、リチウムジエチルアミンを調製した。この溶液に、アルゴン気流下 -78℃に冷却下、1.7 g (10 mmol) の参考例 1 で得た化合物 1 と無水テトラヒドロフラン 20 ml との混合溶液を滴下した。滴下終了後、同温度にて 2 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。溶媒を減圧下留去後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢

37

酸エチル：ヘキサン＝1：1）で精製し、黄色油状物質として化合物2（2.1g, 8.7mmol, 収率87%）を得た。

参考例3

(1S, 2R) - 1 - フェニル - 2 - ホルミルシクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド（化合物3）

オキサリルクロライド0.55ml（6.40mmol）と無水ジクロロメタン4mlとの混合溶液に、アルゴン気流下、-78℃に冷却下、ジメチルスルホキシド0.91ml（12.8mmol）と無水ジクロロメタン4mlとの混合溶液を滴下し、30分間攪拌した後、同温度で805mg（3.26mmol）の参考例2で得た化合物2と無水ジクロロメタン4mlとの混合溶液を滴下し、2時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン1.9ml（25.6mmol）を加え1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。反応混合液をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝2：1）で精製し、白色結晶の化合物3（791mg, 3.22mmol, 収率99%）を得た。

参考例4

(1S, 2R, 2' S) - 1 - フェニル - 2 - (1 - ヒド

38

ロキシエチル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド (化合物 4 a) および

(1 S, 2 R, 2' S) - 1 - フェニル - 2 - (1 - ヒドロキシプロピル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド (化合物 4 b)

参考例 3 で得た化合物 3 (6.5 mmol) と無水テトラヒドロフラン 40 ml との混合溶液に、アルゴン気流下、
- 20℃ に冷却下、各々グリニャール試薬 (CH_3MgBr または $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$) (13 mmol) を加え、2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) にて精製し、グリニャール試薬として CH_3MgBr を用いた場合は化合物 4 a (6.0 mmol, 収率 92%) を、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ を用いた場合は化合物 4 b (6.4 mmol, 収率 98%) を得た。

参考例 5

(1 S, 2 R, 2' S) - 1 - フェニル - 2 - (1 - アジドエチル) - N, N - ジエチルシクロプロパン カルボキサミド (化合物 5 a) および

(1 S, 2 R, 2' S) - 1 - フェニル - 2 - (1 - アジ

39

ドプロピル) - N, N - ジエチルシクロプロパン カルボキサミド (化合物 5 b)

参考例 4 で得た化合物 4 a および化合物 4 b (3.8 mmol) を各々ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、これに氷冷下アジ化ナトリウム (72 mmol)、トリフェニルホスフィン (11 mmol)、四臭化炭素 (11 mmol) を順に加えた後、室温に戻し、3 時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (化合物 4 a から得られた残渣は酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 5、化合物 4 b から得られた残渣は酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 9) にて精製し、化合物 4 a からは化合物 5 a (2.5 mmol, 収率 66%) を、化合物 4 b からは化合物 5 b (収率 62%) を得た。

実施例 1

(1 S, 2 R, 2' S) - 1 - フェニル - 2 - (1 - アミノエチル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド (化合物 6 a) および

(1 S, 2 R, 2' S) - 1 - フェニル - 2 - (1 - アミノプロピル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド (化合物 6 b)

参考例 5 で得た化合物 5 a および化合物 5 b (2.1 mmol)

40

o 1) の各メタノール (10 ml) 溶液に 10% Pd-炭素 44 mg を加え、水素ガス雰囲気下室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (化合物 5 a から得られた残渣はクロロホルム：メタノール：アンモニア水：= 10 : 1 : 0.2、化合物 5 b から得られた残渣はクロロホルム：メタノール：アンモニア水：水 = 65 : 25 : 1 : 2) にて精製し、化合物 5 a からは化合物 6 a (1.7 mmol, 収率 82%) を、化合物 5 b からは化合物 6 b (収率 95%) を得た。

実施例 2

(1S, 2R, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-アミノエチル)-シクロプロパン N, N-ジエチルカルボキサミド塩酸塩 (化合物 7 a) および

(1S, 2R, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-アミノプロピル)-シクロプロパン N, N-ジエチルカルボキサミド塩酸塩 (化合物 7 b)

イオン交換樹脂 Diaion WA-30 (日本国、三菱化学社製) を 1N-NaOH 水溶液で処理後、蒸留水で洗浄し、中性にした。さらに、1N塩酸で処理後、蒸留水で洗浄し、中性にして精製に使用した。

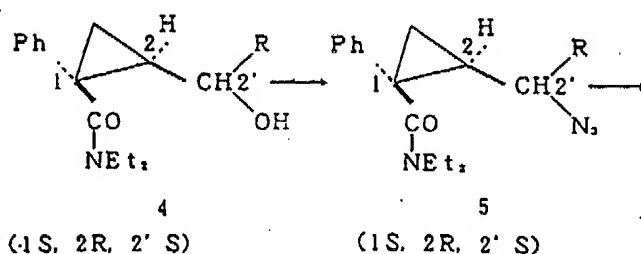
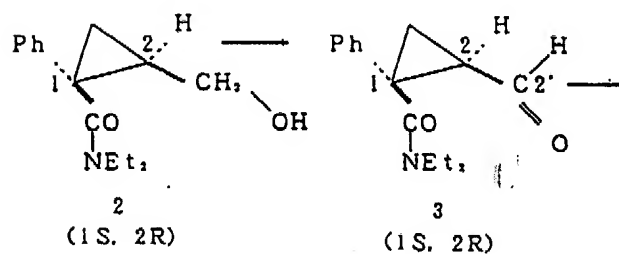
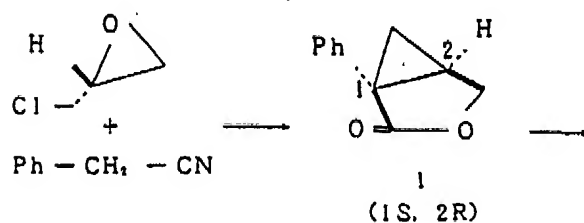
実施例 1 で得た化合物 6 a および化合物 6 b (1.7 mmol) を各々クロロホルムに溶解し、これに 1N-NaOH

41

水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールに溶解し、これを先に調製したイオン交換樹脂のカラムにチャージし、メタノールで溶出した。溶出液を減圧濃縮後、析出した結晶をジエチルエーテルで洗浄し、化合物 6 a からは化合物 7 a (1.1 mmol, 収率 65%) を、化合物 6 b からは化合物 7 b (収率 91%) を各々白色粉末として得た。

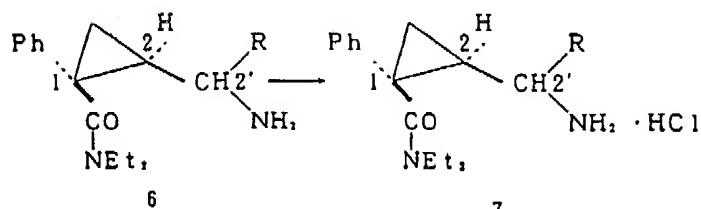
上記の参考例 1～5 および実施例 1～2 で記載した、(R) — (—) — エピクロロヒドリンを出発原料として本発明の化合物 (化合物 6 a, 6 b) およびそれらの酸付加塩 (化合物 7 a, 7 b) を製造するフローシートを次に示す。

参考例1～5および実施例1～2のフローシート



4a R=Me, 4c R=プロピル 5a R=Me, 5c R=プロピル
 4b R=Et, 4d R=イソブチル 5b R=Et, 5d R=イソブチル

(1S, 2R, 2' R) (1S, 2R, 2' R)
 4e R=Ph 5e R=Ph



6a R=Me, 6c R=プロピル 7a R=Me, 7c R=プロピル
 6b R=Et, 6d R=イソブチル 7b R=Et, 7d R=イソブチル

(1S, 2R, 2' R) (1S, 2R, 2' R)
 6e R=Ph 7e R=Ph

43

上記の参考例 1～5 および実施例 1～2 で得られた各生成物の核磁気共鳴スペクトルの分析結果を、後記の表 2 に記載する。

以下に、参考例 6 [参考例 4 で得たアルコール体 (化合物 4 a, 4 b) からケトン体の製造]、参考例 7 (ケトン体からアルコール体の製造)、参考例 8 (アルコール体からアジド体の製造)、実施例 3 [アジド体から本発明の化合物 (化合物 11 a, 11 b) の製造] および実施例 4 [本発明の化合物 (化合物 11 a, 11 b) からそれらの酸付加塩 (化合物 12 a, 12 b) の製造] を示す。

参考例 6

(1 S, 2 R) - 1 - フェニル - 2 - (1 - オキシエチル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド (化合物 8 a) および

(1 S, 2 R) - 1 - フェニル - 2 - (1 - オキシプロピル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド (化合物 8 b)

参考例 4 で得た化合物 4 a および化合物 4 b (5.4 mmol) を各々ジクロロメタン 20 ml に溶解し、二クロム酸ピリジニウム 19 mmol、モルキュラーシーブス 4 A (日本国、和光純薬社製) の粉末 7 g を加え、室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサ

ン＝1：2）にて精製し、化合物4 aからは化合物8 a（5.2 mmol，収率96％）を、化合物4 bからは化合物8 b（収率87％）を得た。

参考例 7

（1 S，2 R，2' R）－1－フェニル－2－（1－ヒドロキシエチル）－N，N－ジエチルシクロプロパン カルボキサミド（化合物9 a）および

（1 S，2 R，2' R）－1－フェニル－2－（1－ヒドロキシプロピル）－N，N－ジエチルシクロプロパン カルボキサミド（化合物9 b）

参考例6で得た化合物8 aおよび化合物8 b（3.73 mmol）を各々無水テトラヒドロフラン20 mlに溶解し、これにアルゴン気流下、－78℃に冷却下0.93 Mジイソブチルアルミニウムヒドリドのヘキサン溶液（7.46 mmol）を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液に1 N塩酸を加えて反応を停止し、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（化合物8 aから得られた残渣は酢酸エチル：ヘキサン＝1：1、化合物8 bから得られた残渣は酢酸エチル：ヘキサン＝1：2）にて精製し、化合物8 aからは化合物9 a（3.66 mmol，収率96％）を、化合物8 bからは化合物9 b（収率100％）を得た。

参考例 8

(1 S, 2 R, 2' R) - 1 - フェニル - 2 - (1 - アジドエチル) - N, N - ジエチルシクロプロパン カルボキサミド (化合物 10 a) および

(1 S, 2 R, 2' R) - 1 - フェニル - 2 - (1 - アジドプロピル) - N, N - ジエチルシクロプロパン カルボキサミド (化合物 10 b)

参考例 7 で得た化合物 9 a および化合物 9 b (3.8 mmol) を各々ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、これに氷冷下、アジ化ナトリウム (72 mmol)、トリフェニルホスフィン (11 mmol)、四臭化炭素 (11 mmol) を順に加えた後、室温に戻し、3 時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (化合物 9 a から得られた残渣は酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5、化合物 9 b から得られた残渣は酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 9) にて精製し、化合物 9 a からは化合物 10 a (収率 84%)、化合物 9 b からは化合物 10 b (収率 89%) を得た。

実施例 3

(1 S, 2 R, 2' R) - 1 - フェニル - 2 - (1 - アミノエチル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド (化合物 11 a) および

(1 S, 2 R, 2' R) - 1 - フェニル - 2 - (1 - アミノプロピル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド (化合物 11 b)

参考例 8 で得た化合物 10 a および化合物 10 b (2.1 mmol) の各メタノール (10 ml) 溶液に 10% Pd - 炭素 44 mg を加え、水素ガス雰囲気下、室温で 1 時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (化合物 10 a から得られた残渣はクロロホルム : メタノール : アンモニア水 : = 80 : 20 : 0.5、化合物 10 b から得られた残渣はクロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 90 : 20 : 0.5) にて精製し、化合物 10 a からは化合物 11 a (収率 90%) を、化合物 10 b からは化合物 11 b (収率 99%) を得た。

実施例 4

(1 S, 2 R, 2' R) - 1 - フェニル - 2 - (1 - アミノエチル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド塩酸塩 (化合物 12 a) および

(1 S, 2 R, 2' R) - 1 - フェニル - 2 - (1 - アミ

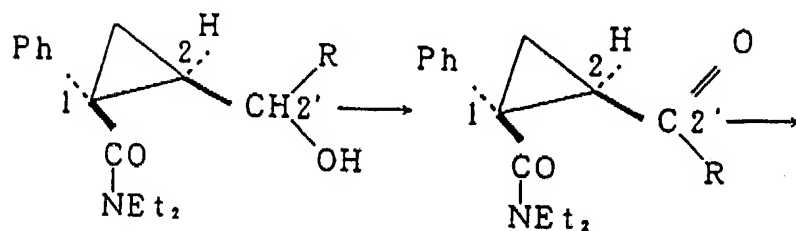
47

ノプロピル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド塩酸塩 (化合物 1 2 b)

実施例 3 で得た化合物 1 1 a および化合物 1 1 b (1.7 mmol) を各々実施例 2 に記載の方法と同様に処理して、化合物 1 2 a (収率 81%) および化合物 1 2 b (収率 84%) を各々白色粉末として得た。

上記の参考例 6 ~ 8 および実施例 3 ~ 4 に記載した、参考例 4 で得た中間体 (アルコール体; 化合物 4 a, 4 b) から本発明の化合物 (化合物 1 1 a, 1 1) およびそれらの酸付加塩 (化合物 1 2 a, 1 2 b) を製造するフローシートを次に示す。

参考例6～8および実施例3～4のフローシート



4

(1S, 2R, 2' S)

4a R=Me

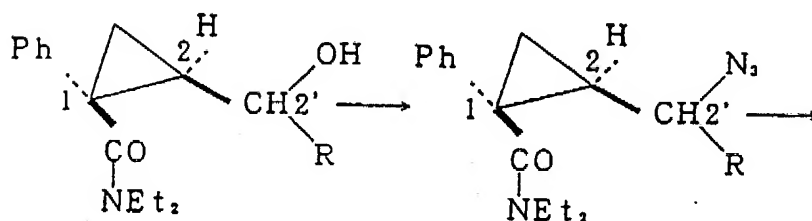
4b R=Et

8

(1S, 2R)

8a R=Me

8b R=Et



9

(1S, 2R, 2' R)

9a R=Me

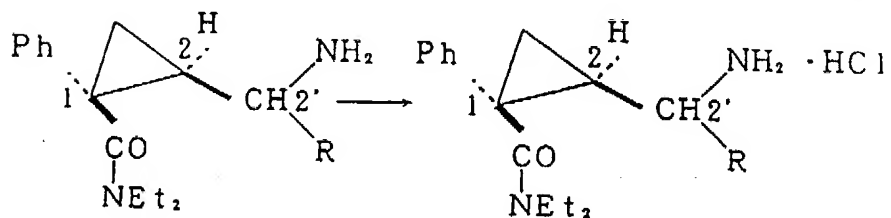
9b R=Et

10

(1S, 2R, 2' R)

10a R=Me

10b R=Et



11

(1S, 2R, 2' R)

11a R=Me

11b R=Et

12

(1S, 2R, 2' R)

12a R=Me

12b R=Et

上記の参考例 6～8 および実施例 3～4 で得られた各生成物の核磁気共鳴スペクトルの分析結果を、後記の表 2 に記載する。

以下に、参考例 9（出発原料としての（S）－（＋）－エピクロロヒドリンからラクトン体の製造）、参考例 10（ラクトン体からヒドロキシメチル体の製造）、参考例 11（ヒドロキシメチル体からアルデヒド体の製造）、参考例 12（アルデヒド体からアルコール体の製造）、参考例 13（アルコール体からアジド体の製造）、実施例 5〔アジド体から本発明の化合物（化合物 18 a, 18 b）の製造〕、および実施例 6〔本発明の化合物（化合物 18 a, 18 b）からそれらの酸付加塩（化合物 19 a, 19 b）の製造〕を示す。

参考例 9

（1 R, 2 S）－1－フェニル－2－ヒドロキシメチルシクロプロパンカルボン酸無水物（化合物 13）

ナトリウムアミド 8.58 g（0.22 mol）を無水ベンゼン 40 ml に懸濁し、これにアルゴン気流下、0℃に冷却下、フェニルアセトニトリル 11.5 ml（0.10 mol）と無水ベンゼン 20 ml との混合溶液を滴下した。滴下終了後、室温で 3 時間攪拌した。反応液に氷冷下（S）－（＋）－エピクロロヒドリン 6.8 ml（0.087 mol）と無水ベンゼン 20 ml との混合溶液を滴下した。滴下終了後、室温で 2 時間攪拌しながら反応させた。反応後、溶媒を

50

減圧下留去した反応液にエタノール 20 ml および 1 N-KOH 水溶液 10 ml を加え、15 時間還流させた。反応後、反応液を氷冷下 12 N 塩酸で酸性にした後、減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：3）にて精製し、橙色油状物質として化合物 13（10.0 g）を得た。

参考例 10

(1R, 2S) - 1-フェニル-2-ヒドロキシメチルシクロプロパン N, N-ジエチルカルボキサミド (化合物 14)

ジエチルアミン 1.7 ml (16 mmol) と無水テトラヒドロフラン 20 ml との混合溶液に、アルゴン気流下、0℃に冷却下、1.64 M ブチルリチウムのヘキサン溶液 11 ml (16 mmol) を滴下して、リチウムジエチルアミンを調製した。この溶液に、アルゴン気流下、-78℃に冷却下、1.7 g (10 mmol) の参考例 9 で得た化合物 13 と無水テトラヒドロフラン 20 ml との混合溶液を滴下した。滴下終了後、同温度にて 2 時間攪拌しながら反応させた後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。溶媒を減圧下留去後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽

51

出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）で精製し、黄色油状物質として化合物14（2.0g）を得た。

参考例11

（1R, 2S）-1-フェニル-2-ホルミルシクロプロパン N, N-ジエチルカルボキサミド（化合物15）

オキザリルクロライド0.55ml（6.40mmol）と無水ジクロロメタン4mlとの混合溶液に、アルゴン気流下、-78℃に冷却下、ジメチルスルホキシド0.91ml（12.8mmol）と無水ジクロロメタン4mlとの混合溶液を滴下し、30分間攪拌した後、同温度で805mg

（3.26mmol）の参考例10で得た化合物14と無水ジクロロメタン4mlとの混合溶液を滴下し、2時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン1.9ml（25.6mmol）を加え1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。反応混合液をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝2：1）で精製し、白色結晶の化合物15（790mg）を得た。

参考例12

（1R, 2S, 2'R）-1-フェニル-2-（1-ヒド

52

ロキシエチル) - シクロプロパン N, N-ジエチルカルボキサミド (化合物 16 a) および

(1 R, 2 S, 2' R) - 1-フェニル-2-(1-ヒドロキシプロピル) - シクロプロパン N, N-ジエチルカルボキサミド (化合物 16 b)

参考例 11 で得た化合物 15 (6.5 mmol) と無水テトラヒドロフラン 40 ml との混合溶液に、アルゴン気流下、-20℃に冷却下、各々グリニャール試薬 (CH_3MgBr または $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$) (13 mmol) を加え、2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) にて精製し、グリニャール試薬として CH_3MgBr を用いた場合は化合物 16 a (収率 91%) を、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ を用いた場合は化合物 16 b (収率 97%) を得た。

参考例 13

(1 R, 2 S, 2' R) - 1-フェニル-2-(1-アジドエチル) - N, N-ジエチルシクロプロパン カルボキサミド (化合物 17 a) および

(1 R, 2 S, 2' R) - 1-フェニル-2-(1-アジドプロピル) - N, N-ジエチルシクロプロパン カルボキ

サミド（化合物 17b）

参考例 12 で得た化合物 16a および化合物 16b（3.8 mmol）を各々ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、これに氷冷下アジ化ナトリウム（72 mmol）、トリフェニルホスフィン（11 mmol）、四臭化炭素（11 mmol）を順に加えた後、室温に戻し、3 時間攪拌しながら反応させた。反応後、溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（化合物 16a から得られた残渣は酢酸エチル：ヘキサン＝1：5、化合物 16b から得られた残渣は酢酸エチル：ヘキサン＝1：9）にて精製し、化合物 16a からは化合物 17a（収率 65%）を、化合物 16b からは化合物 17b（収率 61%）を得た。

実施例 5

（1R, 2S, 2'R）-1-フェニル-2-（1-アミノエチル）-シクロプロパン N, N-ジエチルカルボキサミド（化合物 18a）および

（1R, 2S, 2'R）-1-フェニル-2-（1-アミノプロピル）-シクロプロパン N, N-ジエチルカルボキサミド（化合物 18b）

参考例 13 で得た化合物 17a および化合物 17b（2.1 mmol）の各メタノール（10 ml）溶液に 10% Pd

—炭素 44 mg を加え、水素ガス雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（化合物 17 a から得られた残渣はクロロホルム：メタノール：アンモニア水：= 10 : 1 : 0.2、化合物 17 b から得られた残渣はクロロホルム：メタノール：アンモニア水：水 = 65 : 25 : 1 : 2）にて精製し、化合物 17 a からは化合物 18 a（収率 81%）を、化合物 17 b からは化合物 18 b（収率 94%）を得た。

実施例 6

(1R, 2S, 2'R) - 1-フェニル-2-(1-アミノエチル)-シクロプロパン・N, N-ジエチルカルボキサミド塩酸塩（化合物 19 a）および

(1R, 2S, 2'R) - 1-フェニル-2-(1-アミノプロピル)-シクロプロパン・N, N-ジエチルカルボキサミド塩酸塩（化合物 19 b）

イオン交換樹脂 Diaion WA-30（日本国、三菱化学社製）を 1N-NaOH 水溶液で処理後、蒸留水で洗浄し、中性にした。さらに、1N 塩酸で処理後、蒸留水で洗浄し、中性にして精製に使用した。

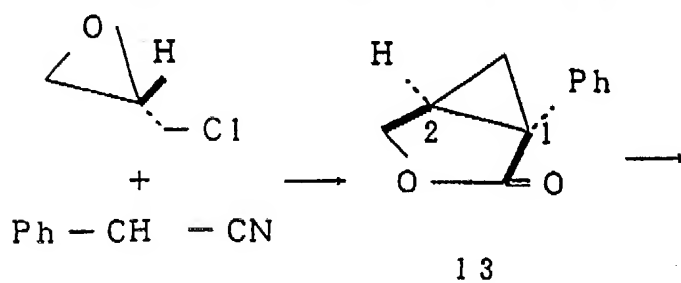
実施例 5 で得た化合物 18 a および化合物 18 b（1.7 mmol）を各々クロロホルムに溶解し、これに 1N-NaOH 水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、

無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールに溶解し、これを先に調製したイオン交換樹脂のカラムにチャージし、メタノールで溶出した。溶出液を減圧濃縮後、析出した結晶をジエチルエーテルで洗浄し、化合物18aからは化合物19a（収率64%）を、化合物18bからは化合物19b（収率90%）を各々白色粉末として得た。

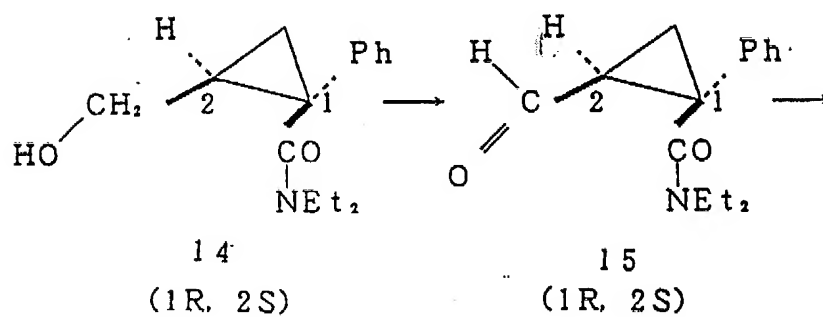
上記参考例9～13および実施例5～6に記載したように、(S) - (+) - エピクロロヒドリンを出発原料として本発明の化合物（化合物18a, 18b）およびそれらの酸付加塩（化合物19a, 19b）を製造するフローシートを次に示す。

56

参考例9～13および実施例5～6のフローシート

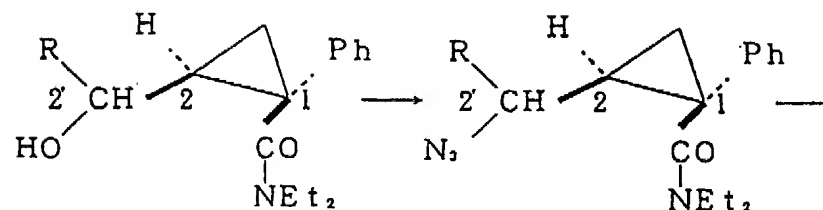


(1R, 2S)



(1R, 2S)

(1R, 2S)

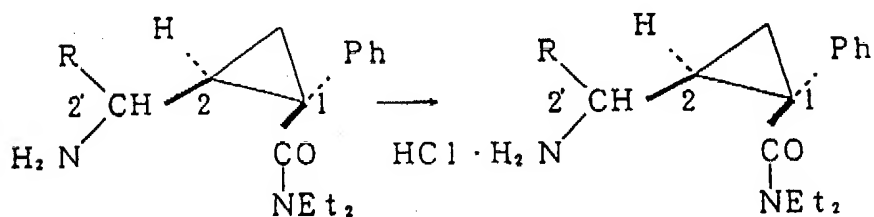


(1R, 2S, 2' R)

(1R, 2S, 2' R)

16a R=Me, 16b R=Et

17a R=Me, 17b R=Et



(1R, 2S, 2' R)

(1R, 2S, 2' R)

18a R=Me, 18b R=Et

19a R=Me, 19b R=Et

57

上記の参考例 9 ～ 13 および実施例 5 ～ 6 で得られた各生成物の核磁気共鳴スペクトルの分析結果は、後記の表 2 に記載されている参考例 1 ～ 5 および実施例 1 ～ 2 で得られた各生成物の核磁気共鳴スペクトルの分析結果とそれぞれ一致していた。

以下に、参考例 14 [参考例 12 で得たアルコール体 (化合物 16 a, 16 b) からケトン体の製造]、参考例 15 (ケトン体からアルコール体の製造)、参考例 16 (アルコール体からアジド体の製造)、実施例 7 [アジド体から本発明の化合物 (化合物 23 a, 23 b) の製造] および実施例 8 [本発明の化合物 (化合物 23 a, 23 b) からそれらの酸付加塩 (化合物 24 a, 24 b) の製造] を示す。

参考例 14

(1 R, 2 S) - 1 - フェニル - 2 - (1 - オキシエチル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド (化合物 20 a) および

(1 R, 2 S) - 1 - フェニル - 2 - (1 - オキシプロピル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド (化合物 20 b)

参考例 12 で得た化合物 16 a および化合物 16 b (5.4 mmol) を各々ジクロロメタン 20 ml に溶解し、ニクロム酸ピリジニウム 19 mmol、モルキュラーシーブス 4A (日本国、和光純薬社製) の粉末 7 g を加え、室温で一晩

58

攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2）にて精製し、化合物16aからは化合物20a（収率95%）を、化合物16bからは化合物20b（収率86%）を得た。

参考例15

(1R, 2S, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-ヒドロキシエチル)-N, N-ジエチルシクロプロパン カルボキサミド（化合物21a）および

(1R, 2S, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-ヒドロキシプロピル)-N, N-ジエチルシクロプロパン カルボキサミド（化合物21b）

参考例14で得た化合物20aおよび化合物20b（3.73mmol）を各々無水テトラヒドロフラン20mlに溶解し、これにアルゴン気流下、-78℃に冷却下、0.93Mジイソブチルアルミニウムヒドリドのヘキサン溶液（7.46mmol）を加え、同温度で1時間攪拌しながら反応させた。反応液に1N塩酸を加えて反応を停止し、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（化合物20aから得られた残渣は酢酸エチル：ヘキサン＝1：1、化合物20bから得られた残渣は酢酸エチル：ヘキ

サン＝1：2）にて精製し、化合物20aからは化合物21a（収率95%）を、化合物20bからは化合物21b（収率99%）を得た。

参考例16

（1R, 2S, 2'S）-1-フェニル-2-（1-アジドエチル）-N, N-ジエチルシクロプロパンカルボキサミド（化合物22a）および

（1R, 2S, 2'S）-1-フェニル-2-（1-アジドプロピル）-N, N-ジエチルシクロプロパンカルボキサミド（化合物22b）

参考例15で得た化合物21aおよび化合物21b（3.8mmol）を各々ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これらに氷冷下アジ化ナトリウム（72mmol）、トリフェニルホスフィン（11mmol）、四臭化炭素（11mmol）を順に加えた後、室温に戻し、3時間攪拌しながら反応させた。反応後、溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（化合物21aから得られた残渣は酢酸エチル：ヘキサン＝1：5、化合物21bから得られた残渣は酢酸エチル：ヘキサン＝1：9）にて精製し、化合物21aからは化合物22a（収率83%）を、化合物21bからは化合物22b（収率88%）を得た。

実施例 7

(1R, 2S, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-アミノエチル)-シクロプロパン N, N-ジエチルカルボキサミド (化合物 23a) および

(1R, 2S, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-アミノプロピル)-シクロプロパン N, N-ジエチルカルボキサミド (化合物 23b)

参考例 16 で得た化合物 22a および化合物 22b (2.1 mmol) の各メタノール (10 ml) 溶液に 10% Pd-炭素 44 mg を加え、水素ガス雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (化合物 22a から得られた残渣はクロロホルム：メタノール：アンモニア水：= 80 : 20 : 0.5、化合物 22b から得られた残渣はクロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 90 : 20 : 0.5) にて精製し、化合物 22a からは化合物 23a (収率 89%) を、化合物 22b からは化合物 23b (収率 98%) を得た。

実施例 8

(1R, 2S, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-アミノエチル)-シクロプロパン N, N-ジエチルカルボキサミド塩酸塩 (化合物 24a) および

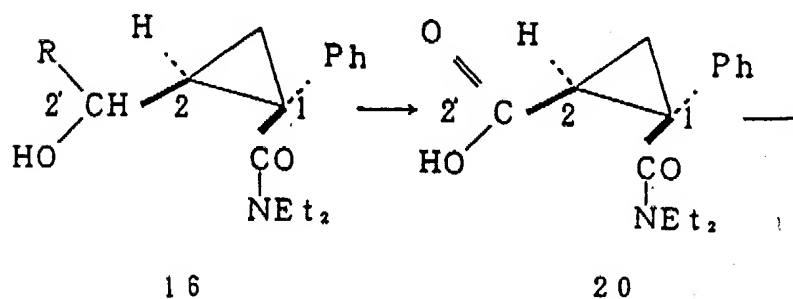
(1R, 2S, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-アミ

ノプロピル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド塩酸塩 (化合物 24 b)

実施例 7 で得た化合物 23 a および化合物 23 b (1.7 mmol) を各々実施例 6 に記載の方法と同様に処理して、白色粉末として各々化合物 24 a (収率 80%) および化合物 24 b (収率 83%) を得た。

上記の参考例 14 ~ 16 および実施例 7 ~ 8 で記載した、参考例 12 で製造した中間体 (アルコール体; 化合物 16 a, 16 b) から本発明の化合物 (化合物 23 a, 23 b) およびそれらの酸付加塩 (化合物 24 a, 24 b) を製造するフローシートを次に示す。

参考例14～16および実施例7～8のフローシート

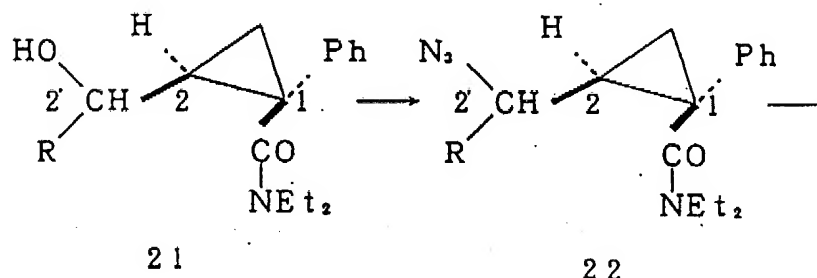


(1R, 2S, 2' R)

(1R, 2S)

16a R=Me, 16b R=Et

20a R=Me, 20b R=Et

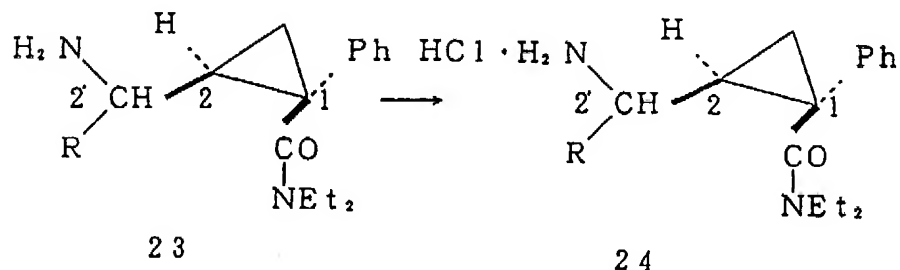


(1R, 2S, 2' S)

(1R, 2S, 2' S)

21a R=Me, 21b R=Et

22a R=Me, 22b R=Et



(1R, 2S, 2' S)

(1R, 2S, 2' S)

23a R=Me, 23b R=Et

24a R=Me, 24b R=Et

上記の参考例 14～16 および実施例 7～8 で得られる各生成物の核磁気共鳴スペクトルの分析結果は、後記の表 2 に記載されている参考例 6～8 および実施例 3～4 で得られた各生成物の核磁気共鳴スペクトルの分析結果とそれぞれ一致した。

以下に、参考例 17（出発原料としてのラセミ体エピクロロヒドリンからラクトン体の製造）、参考例 18（ラクトン体からヒドロキシメチル体の製造）、参考例 19（ヒドロキシメチル体からアルデヒド体の製造）、参考例 20（アルデヒド体からアルコール体の製造）、参考例 21（アルコール体からアジド体の製造）、実施例 9〔アジド体から本発明の化合物（化合物 30a, 30b）の製造〕および実施例 10〔本発明の化合物（化合物 30a, 30b）からそれらの酸付加塩（化合物 31a, 31b）の製造〕を示す。

参考例 17

(1S, 2R) - 1 - フェニル - 2 - ヒドロキシメチルシクロプロパンカルボン酸無水物（化合物 25）

ナトリウムアミド 8.58 g (0.22 mol) を無水ベンゼン 40 ml に懸濁し、これに、アルゴン気流下、0℃に冷却下、フェニルアセトニトリル 11.5 ml (0.10 mol) と無水ベンゼン 20 ml との混合溶液を滴下した。滴下終了後、室温で 3 時間攪拌した。反応液に、氷冷下、ラセミ体エピクロロヒドリン 6.8 ml (0.087 mol) と

64

無水ベンゼン 20 ml との混合溶液を滴下した。滴下終了後、室温で 2 時間攪拌しながら反応させた。反応後、溶媒を減圧下留去した反応液にエタノール 20 ml および 1 N-KOH 水溶液 10 ml を加え、15 時間還流させた。還流後、反応液を氷冷下 12 N 塩酸で酸性にした後、減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：3）にて精製し、橙色油状物質として化合物 25（収率 60%）を得た。

参考例 18

(1S, 2R) - 1-フェニル-2-ヒドロキシメチルシクロプロパン N, N-ジエチルカルボキサミド（化合物 26）

ジエチルアミン 1.7 ml (16 mmol) と無水テトラヒドロフラン 20 ml との混合溶液に、アルゴン気流下、0℃に冷却下、1.64 M ブチルリチウムのヘキサン溶液 11 ml (16 mmol) を滴下して、リチウムジエチルアミンを調製した。この溶液に、アルゴン気流下、-78℃に冷却下、1.7 g (10 mmol) の参考例 17 で得た化合物 25 と無水テトラヒドロフラン 20 ml との混合溶液を滴下した。滴下終了後、同温度にて 2 時間攪拌した後、反応液に飽

65

和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。溶媒を減圧下留去後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）で精製し、黄色油状物質としての化合物26（収率88%）を得た。

参考例 19

(1S, 2R) - 1 - フェニル - 2 - ホルミルシクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド (化合物 27)

オキサリルクロライド 0.55 ml (6.40 mmol) と無水ジクロロメタン 4 ml との混合溶液に、アルゴン気流下、 -78°C に冷却下、ジメチルスルホキシド 0.91 ml (12.8 mmol) と無水ジクロロメタン 4 ml との混合溶液を滴下し、30 分間攪拌した後、同温度で 805 mg (3.26 mmol) の参考例 18 で得た化合物 26 と無水ジクロロメタン 4 ml との混合溶液を滴下し、2 時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン 1.9 ml (25.6 mmol) を加え 1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。反応混合液をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) で精製し、白色結晶の化合物 27 (収率 99%) を得た。

参考例 20

(1S, 2R, 2'S) - 1 - フェニル - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド (化合物 28a) および

(1S, 2R, 2'S) - 1 - フェニル - 2 - (1 - ヒドロキシプロピル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカル

ボキサミド (化合物 28b)

参考例 19 で得た化合物 27 (6.5 mmol) と無水テトラヒドロフラン 40 ml との混合溶液に、アルゴン気流下、 -20°C に冷却下、各々グリニャール試薬 (CH_3MgBr または $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$) (13 mmol) を加え、2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) にて精製し、グリニャール試薬として CH_3MgBr を用いた場合は化合物 28a (収率 93%) を、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ を用いた場合は化合物 28b (収率 98%) を得た。

参考例 21

(1S, 2R, 2'S) - 1 - フェニル - 2 - (1 - アジドエチル) - N, N - ジエチルシクロプロパン カルボキサミド (化合物 29a) および

(1S, 2R, 2'S) - 1 - フェニル - 2 - (1 - アジドプロピル) - N, N - ジエチルシクロプロパン カルボキサミド (化合物 29b)

参考例 20 で得た化合物 28a および化合物 28b (3.8 mmol) を各々ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、これに氷冷下、アジ化ナトリウム (72 mmol)、トリフ

エニルホスフィン (11 mmol)、四臭化炭素 (11 mmol) を順に加えた後、室温に戻し、3時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (化合物 28a から得られる残渣は酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 5、化合物 28b から得られる残渣は酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 9) にて精製し、化合物 28a からは化合物 29a (収率 67%) を、化合物 28b からは化合物 29b (収率 63%) を得た。

実施例 9

(1S, 2R, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-アミノエチル)-シクロプロパン N, N-ジエチルカルボキサミド (化合物 30a) および

(1S, 2R, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-アミノプロピル)-シクロプロパン N, N-ジエチルカルボキサミド (化合物 30b)

参考例 21 で得た化合物 29a および化合物 29b (2.1 mmol) の各メタノール (10 ml) 溶液に 10% Pd-炭素 44 mg を加え、水素ガス雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (化合物 29a から得られる残渣はクロロホルム：メタノール：アンモニア水：

= 10 : 1 : 0. 2、化合物 29 b から得られる残渣はクロロホルム：メタノール：アンモニア水：水 = 65 : 25 : 1 : 2) にて精製し、化合物 29 a からは化合物 30 a (収率 83%) を、化合物 29 b からは化合物 30 b (収率 95%) を得た。

実施例 10

(1 S, 2 R, 2' S) - 1 - フェニル - 2 - (1 - アミノエチル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド塩酸塩 (化合物 31 a) および

(1 S, 2 R, 2' S) - 1 - フェニル - 2 - (1 - アミノプロピル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド塩酸塩 (化合物 31 b)

イオン交換樹脂 Diaion WA - 30 (日本国、三菱化学社製) を 1 N - NaOH 水溶液で処理後、蒸留水で洗浄し、中性にした。さらに、1 N 塩酸で処理後、蒸留水で洗浄し、中性にして精製に使用した。

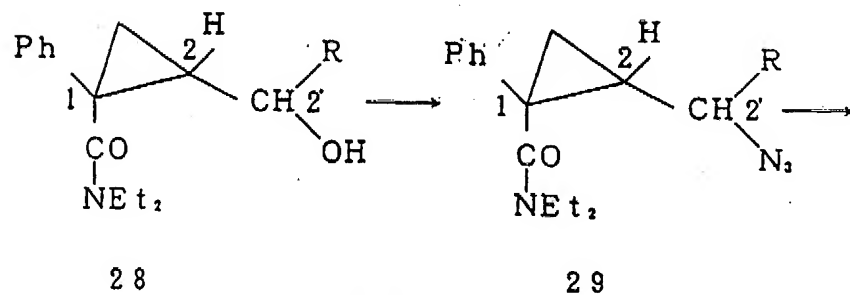
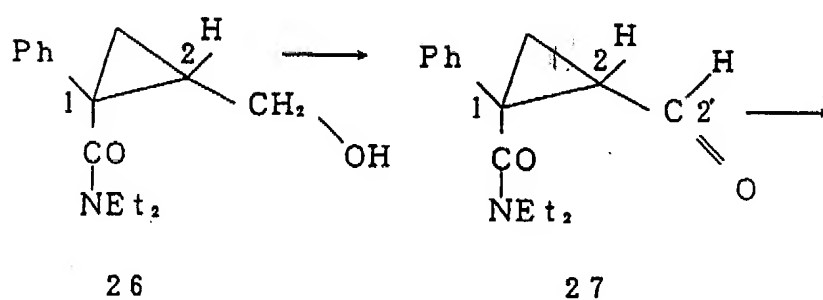
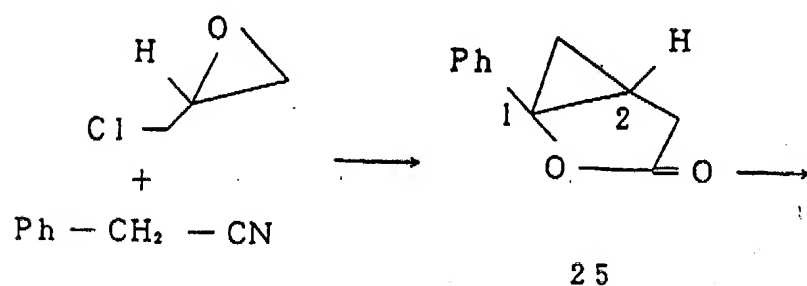
実施例 9 で得た化合物 30 a および化合物 30 b (1.7 mmol) を各々クロロホルムに溶解し、これに 1 N - NaOH 水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールに溶解し、これを先に調製したイオン交換樹脂のカラムにチャージし、メタノールで溶出した。溶出液を減圧濃縮後、析出した結晶をジエチルエーテルで洗浄し、化合

70

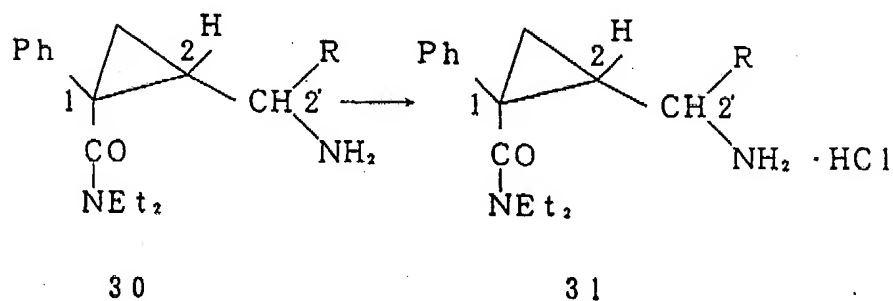
物 30 a からは化合物 31 a (収率 66%) を、化合物 30 b からは化合物 31 b (収率 92%) を各々白色粉末として得た。

上記の参考例 17 ~ 21 および実施例 9 ~ 10 で記載した、ラセミ体エピクロロヒドリンを出発原料として本発明の化合物 (化合物 30 a, 30 b) およびそれらの酸付加塩 (化合物 31 a, 31 b) を製造するフローシートを次に示す。

参考例 17～21 および 実施例 9～10 のフローシート



28 a R=Me. 28 b R=Et 29 a R=Me. 29 b R=Et



30 a R=Me. 30 b R=Et 31 a R=Me. 31 b R=Et

72

参考例 17～21 および実施例 9～10 で得られる各生成物の核磁気共鳴スペクトルの分析結果は、後記の表 2 に記載されている参考例 1～5 および実施例 1～2 で得られた各生成物の核磁気共鳴スペクトルの分析結果とそれぞれ一致した。

以下に、参考例 22（参考例 3 で製造したアルデヒド体からアルコール体の製造）、参考例 23（アルコール体からアジド体の製造）、実施例 11〔アジド体から本発明の化合物（化合物 6 c, 6 d）の製造〕および実施例 12〔本発明の化合物（化合物 6 c, 6 d）からそれらの酸付加塩（化合物 7 c, 7 d）の製造〕を示す。

参考例 22

(1 S, 2 R, 2' S) - 1 - フェニル - 2 - (1 - ヒドロキシブチル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド（化合物 4 c）および

(1 S, 2 R, 2' S) - 1 - フェニル - 2 - (1 - ヒドロキシイソペンチル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド（化合物 4 d）

参考例 3 で得た化合物 3（1.60 mmol）と無水テトラヒドロフラン 10 ml との混合溶液に、アルゴン気流下、-20℃に冷却下、各々グリニャール試薬（ C_3H_7MgBr または $iso-C_4H_9MgBr$ ）（3.20 mmol）を加え、2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液

73

を加えて反応を停止し、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2）にて精製し、グリニャール試薬として C_3H_7MgBr を用いた場合は化合物4c（収率87%）を、 $iso-C_4H_9MgBr$ を用いた場合は化合物4d（収率88%）を得た。

参考例23

(1S, 2R, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-アジドブチル) - N, N-ジエチルシクロプロパン カルボキサミド（化合物5c）および

(1S, 2R, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-アジドイソペンチル) - N, N-ジエチルシクロプロパン カルボキサミド（化合物5d）

参考例22で得た化合物4cおよび化合物4d（1.03 mmol）を各々ジメチルホルムアミド3mlに溶解し、これに氷冷下アジ化ナトリウム（19.6 mmol）、トリフェニルホスフィン（3.09 mmol）、四臭化炭素（3.09 mmol）を順に加えた後、室温に戻し、3時間撹拌した。反応後、溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカ

74

ラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：9）にて精製し、化合物4cからは化合物5c（収率67%）を、化合物4dからは化合物5d（収率94%）を得た。

実施例11

(1S, 2R, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-アミノブチル)-シクロプロパン N,N-ジエチルカルボキサミド（化合物6c）および

(1S, 2R, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-アミノイソペンチル)-シクロプロパン N,N-ジエチルカルボキサミド（化合物6d）

参考例23で得た化合物5cおよび化合物5d（0.476mmol）の各メタノール（5ml）溶液に10% Pd-炭素50mgを加え、水素ガス雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水：水＝65：25：1：2）にて精製し、化合物5cからは化合物6c（収率99%）を、化合物5dからは化合物6d（収率51%）を得た。

実施例12

(1S, 2R, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-アミノブチル)-シクロプロパン N,N-ジエチルカルボキサミド塩酸塩（化合物7c）および

(1S, 2R, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-アミ

75

ノイソペンチル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド塩酸塩 (化合物 7 d)

イオン交換樹脂 Diaion WA-30 (日本国、三菱化学社製) を 1 N - NaOH 水溶液で処理後、蒸留水で洗浄し、中性にした。さらに、1 N 塩酸で処理後、蒸留水で洗浄し、中性にして精製に使用した。

実施例 11 で得た化合物 6 c および化合物 6 d (0.329 mmol) を各々クロロホルムに溶解し、これに 1 N - NaOH 水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールに溶解し、これを先に調製したイオン交換樹脂のカラムにチャージし、メタノールで溶出した。溶出液を減圧濃縮後、析出した結晶をジエチルエーテルで洗浄し、化合物 6 c からは化合物 7 c (収率 96%) を、化合物 6 d からは化合物 7 d (収率 86%) を各々白色粉末として得た。

上記の参考例 22 ~ 23 および実施例 11 ~ 12 で記載した、参考例 3 で製造した中間体 (アルデヒド体; 化合物 3) から本発明の化合物 (化合物 6 c, 6 d) およびそれらの酸付加塩 (化合物 7 c, 7 d) を製造するフローシートは、前記した、参考例 1 ~ 5 および実施 1 ~ 2 のフローシートに含まれている。

上記の参考例 22 ~ 23 および実施例 11 ~ 12 で得られ

た各生成物の核磁気共鳴スペクトルの分析結果を、後記の表2に記載する。

以下に、参考例24（参考例3で製造したアルデヒド体からアルコール体の製造）、参考例25（アルコール体からアジド体の製造）、実施例13〔アジド体から本発明の化合物（化合物6e）の製造）および実施例14〔本発明の化合物（化合物6e）からその酸付加塩（化合物7e）の製造〕を示す。

参考例24

(1S, 2R, 2'R) - 1 - フェニル - 2 - (1 - ヒドロキシベンジル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド（化合物4e）

参考例3で得た化合物3（1.20mmol）と無水テトラヒドロフラン10mlとの混合溶液に、アルゴン気流下、-20℃に冷却下、グリニャール試薬（フェニルMgBr）（2.40mmol）を加え、2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2）にて精製し、化合物4e（収率86%）を得た。

参考例25

(1 S, 2 R, 2' R) - 1 - フェニル - 2 - (1 - アジドベンジル) - N, N - ジエチルシクロプロパン カルボキサミド (化合物 5 e)

参考例 24 で得た化合物 4 e (0.80 mmol) をジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、これに氷冷下、アジ化ナトリウム (15.2 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.40 mmol)、四臭化炭素 (2.40 mmol) を順に加えた後、室温に戻し、3 時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 9) にて精製し、化合物 5 e (0.63 mmol, 収率 79%) を得た。

実施例 13

(1 S, 2 R, 2' R) - 1 - フェニル - 2 - (1 - アミノベンジル) - シクロプロパン N, N - ジエチルカルボキサミド (化合物 6 e)

参考例 25 で得た化合物 5 e (0.44 mmol) のメタノール (5 ml) 溶液に 10% Pd - 炭素 50 mg を加え、水素ガス雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 : 水 = 65 : 25 : 1 : 2) にて精製し、化合物 6 e (0.

78

41 mmol, 収率 99%) を得た。

実施例 14

(1S, 2R, 2'R) - 1-フェニル-2-(1-アミノベンジル) - シクロプロパン N, N-ジエチルカルボキサミド塩酸塩 (化合物 7e)

イオン交換樹脂 Diaion WA-30 (日本国、三菱化学社製) を 1N-NaOH 水溶液で処理後、蒸留水で洗浄し、中性にした。さらに、1N塩酸で処理後、蒸留水で洗浄し、中性にして精製に使用した。

実施例 13 で得た化合物 6e (0.21 mmol) をクロロホルムに溶解し、これに 1N-NaOH 水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールに溶解し、これを先に調製したイオン交換樹脂のカラムにチャージし、メタノールで溶出した。溶出液を減圧濃縮後、析出した結晶をジエチルエーテルで洗浄し、白色粉末として化合物 7e (0.18 mmol, 収率 86%) を得た。

上記の参考例 24 ~ 25 および実施例 13 ~ 14 に記載した、参考例 3 で製造した中間体 (アルデヒド体; 化合物 3) から本発明の化合物 (化合物 6e) およびその酸付加塩 (化合物 7e) を製造するフローシートは、前記した、参考例 1 ~ 5 および実施 1 ~ 2 のフローシートに含まれている。

上記の参考例 24 ~ 25 および実施例 13 ~ 14 で得られた各生成物の核磁気共鳴スペクトルの分析結果を、後記の表

2に記載する。

以下に、上に参考例3で製造した化合物3（アルデヒド体）を出発原料として、式（1）においてR基がビニル基である本発明の化合物（化合物6f）およびその酸付加塩（化合物7f）の製造を示す。

参考例26

（1S, 2R, 2'S）-1-フェニル-2-（1-ヒドロキシ-2-エトキシカルボニルエチル）-シクロプロパン

N, N-ジエチルカルボキサミド（化合物32a）および

（1S, 2R, 2'R）-1-フェニル-2-（1-ヒドロキシ-2-エトキシカルボニルエチル）-シクロプロパン

N, N-ジエチルカルボキサミド（化合物32b）

ヘキサメチルジシラザン3.93ml（18.6mmol）と無水THF20mlの混合溶液に、アルゴン気流下、-10℃に冷却下、1.66Mのブチルリチウムのヘキサン溶液11.2ml（18.3mmol）を加えた後、20分間攪拌した。この溶液を-78℃に冷却下無水酢酸エチル1.86ml（18.6mmol）を加えた後、20分間攪拌し、これに参考例3で得た化合物3（3.8g, 15.5mmol）と無水THF20mlの混合溶液を滴下した。滴下後、同温度で2時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止した。反応液を減圧濃縮後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、

81

無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝2：1～1：2）で精製し、無色油状物質として化合物32aを4.1g（12.3mmol，収率79%）と黄色結晶として化合物32bを485mg（1.46mmol，収率9.4%）得た。

参考例27

（1S，2R，2'S）-1-フェニル-2-（1，3-ジヒドロキシプロピル）-シクロプロパン N，N-ジエチルカルボキサミド（化合物33）

3.97g（11.9mmol）の参考例26で得た化合物32aをメタノール40mlに溶解し、これにNaBH₄ 4.50g（119mmol）を室温でゆっくりと加え、室温で2時間攪拌した後、1時間加熱還流した。反応液に酢酸を加えて反応を停止し、減圧濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝6：1）で精製し、白色結晶として化合物33を3.40g（11.7mmol，収率98%）得た。

参考例28

（1S，2R，2'S）-1-フェニル-2-（1-ヒドロキシ-3-ピバロイルオキシプロピル）-シクロプロパン

82

N, N-ジエチルカルボキサミド (化合物 34)

1. 60 g (5.50 mmol) の参考例 27 で得た化合物 33 を無水ピリジン 30 ml に溶解し、これにアルゴン気流下で氷冷下、ピバロイルクロライド 1.26 ml (7.59 mmol) を加え、同温度で 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加えて反応を停止した。反応混合液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3) で精製し、無色油状物質として化合物 34 を 1.81 g (4.83 mmol, 収率 88%) 得た。

参考例 29

(1S, 2R, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-アジド-3-ピバロイルオキシプロピル)-シクロプロパン N, N-ジエチルカルボキサミド (化合物 35)

1. 50 g (4.0 mmol) の参考例 28 で得た化合物 34 を含有する DMF 35 ml 溶液に、氷冷下、アジ化ナトリウム 4.94 g (76 mmol)、トリフェニルホスフィン 3.15 g (12 mmol)、四臭化炭素 3.98 g (12 mmol) を順に加えた後、室温に戻し、一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4）で精製し、無色油状物質として化合物35を1.46g（3.65mmol，収率91%）得た。

参考例30

（1S，2R，2'S）-1-フェニル-2-（1-アジド-3-ヒドロキシプロピル）-シクロプロパン N，N-ジエチルカルボキサミド（化合物36）

1.33g（3.33mmol）の参考例29で得た化合物35を含有する無水メタノール30ml溶液に、アルゴン気流下、28%ナトリウムメトキサイド2.5mlを加え、室温で一晩撹拌した。反応液に酢酸を加えて反応を停止した。反応混合液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝3：1）で精製し、白色結晶として化合物36を1.04g（3.29mmol，収率99%）得た。

参考例31

（1S，2R，2'S）-1-フェニル-2-（1-アジド-3-トシルオキシプロピル）-シクロプロパン N，N-ジエチルカルボキサミド（化合物37）

400mg（1.27mmol）の参考例30で得た化合物36を無水ジクロロメタンに溶解し、これに室温でアルゴ

84

ン気流下、ジメチルアミノピリジン 20 mg、トリエチルアミン 0.89 ml (6.36 mmol)、トシルクロライド 606 mg (3.18 mmol) を順に加えた後、同温度で一晩攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：3）で精製し、無色油状物質として化合物 37 を 592 mg (1.26 mmol, 収率 99%) 得た。

参考例 32

(1S, 2R, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-アジド-3-フェニルセレニルプロピル)-シクロプロパン N, N-ジエチルカルボキサミド (化合物 38)

ジフェニルジセレニド 165 mg (0.528 mmol) を無水エタノール 8 ml に溶解し、これに、アルゴン気流下、室温で NaBH_4 60 mg (1.58 mmol) を加え、しばらく攪拌した後、溶液が透明になったことを確認し、190 mg (0.404 mmol) の参考例 31 で得た化合物 37 を含有する無水エタノール 4 ml 溶液を加え、一晩攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：5）で精製し、無色油状物質

85

として化合物38を156mg (0.342mmol, 収率85%) 得た。

参考例33

(1S, 2R, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-アミノ-3-フェニルセレニルプロピル)-シクロプロパン N, N-ジエチルカルボキサミド (化合物39)

80.0mg (0.176mmol) の参考例32で得られた化合物38をピリジン2mlに溶解し、これにトリフェニルホスフィン180mg (0.264mmol) を加えた後、室温で5時間攪拌した。反応液に28%アンモニア水2mlを加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 90:10:0.2) で精製し、無色油状物質として化合物39を70mg (0.163mmol, 収率93%) 得た。

参考例34

(1S, 2R, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニルセレニルプロピル)-シクロプロパン N, N-ジエチルカルボキサミド (化合物40)

960mg (2.11mmol) の参考例33で得られた

86

化合物 39 を無水ジクロロメタン 35 ml に溶解し、これにアルゴン気流下、ジ-*t*-ブチルジカーボネート 1.27 g (5.58 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) で精製し、白色結晶として化合物 40 を 1.02 g (1.92 mmol, 収率 92%) 得た。

参考例 35

(1*S*, 2*R*, 2'*S*) - 1-フェニル-2-(1-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-プロペニル)-シクロプロパン *N,N*-ジエチルカルボキサミド (化合物 41)

135 mg (0.255 mmol) の参考例 34 で得られた化合物 40 を THF 6 ml に溶解し、これに 30% 過酸化水素水を加え、室温で 6 日間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、白色結晶として化合物 41 を 80 mg (0.215 mmol, 収率 84%) 得た。

実施例 15

(1*S*, 2*R*, 2'*S*) - 1-フェニル-2-(1-アミノ-2-プロペニル)-シクロプロパン *N,N*-ジエチル

カルボキサミド（化合物 6 f）

100 mg (0.268 mmol) の参考例 35 で得られた化合物 41 をメタノール 4.5 ml に溶解し、これに 90 %トリフルオロ酢酸 3 ml を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に 3 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：28 %アンモニア水 = 80 : 20 : 0.2）で精製し、茶色様油状物質として化合物 6 f を 40 mg (0.147 mmol, 収率 55 %) 得た。

実施例 16

(1S, 2R, 2'S) - 1-フェニル-2-(1-アミノ-2-プロペニル)-シクロプロパン N, N-ジエチルカルボキサミド塩酸塩（化合物 7 f）

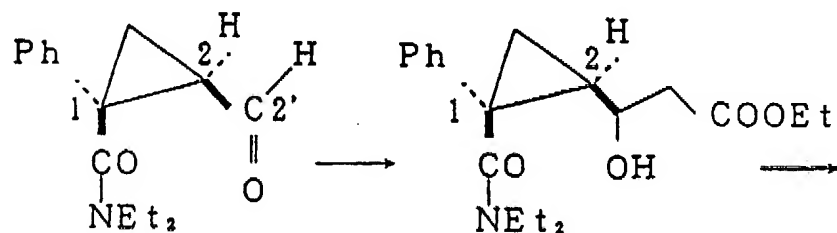
カラムに充填したイオン交換樹脂 Diaion WA-30（日本国、三菱化学社製）を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で処理後、蒸留水で洗浄し、中性にした。さらに 1 N 塩酸で処理し、蒸留水で洗浄し、中性にして精製した。このカラムに、30 mg (0.110 mmol) の参考例 35 で得られた化合物 41 をメタノールに溶解した溶液をチャージし、メタノールで溶出した。溶出液を減圧濃縮後、析出した結晶をジエチルエーテルで洗浄し、白色粉末として化合物 7 f を 3

88

0 m g (0 . 0 9 7 4 m m o l , 収率 8 9 %) 得た。

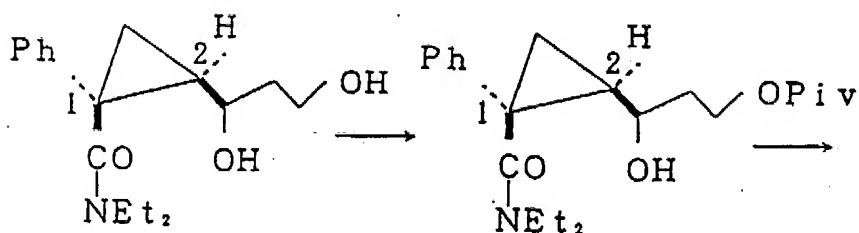
上記の参考例 2 6 ~ 3 5 および実施例 1 5 および 1 6 に記載した、参考例 3 で製造した中間体（アルデヒド体；化合物 3）から本発明の化合物（化合物 6 f）およびその酸付加塩（化合物 7 f）を製造するフローシートを次に示す。

参考例 26～35 および実施例 15～16 のフローシート



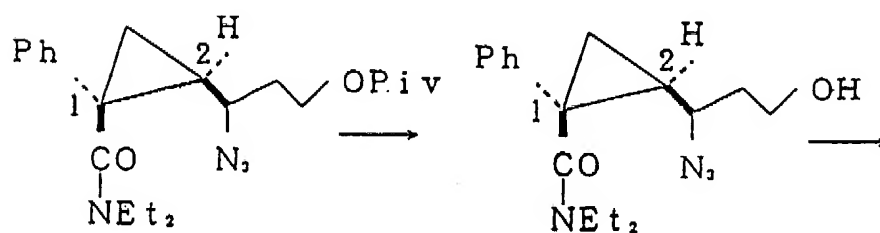
3
(1S, 2R)

32a (1S, 2R, 2' S)
32b (1S, 2R, 2' R)



33
(1S, 2R, 2' S)

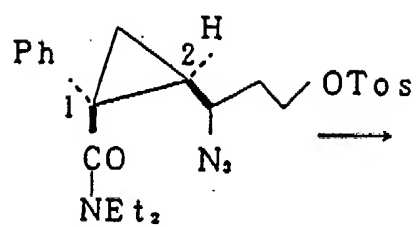
34
(1S, 2R, 2' S)



35
(1S, 2R, 2' S)

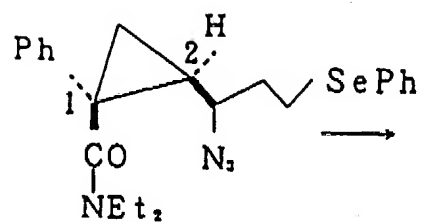
36
(1S, 2R, 2' S)

90



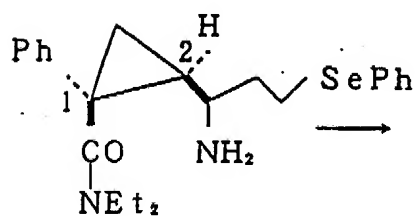
37

(1S, 2R, 2'S)



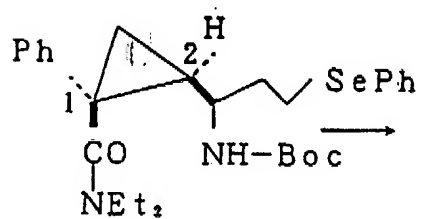
38

(1S, 2R, 2'S)



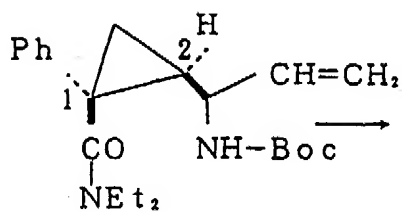
39

(1S, 2R, 2'S)



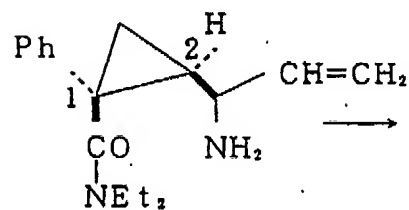
40

(1S, 2R, 2'S)



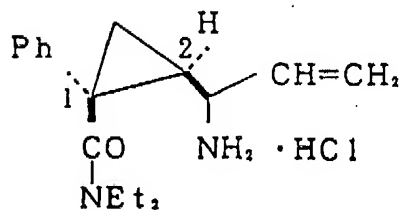
41

(1S, 2R, 2'S)



6f

(1S, 2R, 2'S)



7f

(1S, 2R, 2'S)

参考例 26 ～ 35 および実施例 15 および 16 で得られる
各生成物の核磁気共鳴スペクトルの分析結果は、後記の表 3
に示す。

表 2

化合物 番号	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1	(100MHz) 1.35 (1H, dd, $J=4.6\text{Hz}$, 4.9Hz), 1.64 (1H, dd, $J=4.9\text{Hz}$, 7.7Hz), 2.55 (1H, ddd, $J=4.4\text{Hz}$, 4.6Hz, 7.7Hz), 4.27 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.47 (1H, dd, $J=4.4\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.34 (5H, m)
2	(400MHz) 0.91 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.08 (1H, dd, $J=4.9\text{Hz}$, 6.3Hz), 1.14 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.55 (1H, dddd, $J=4.9\text{Hz}$, 6.3Hz, 8.8Hz, 10.3Hz), 1.65 (1H, dd, $J=4.9\text{Hz}$, 8.8Hz), 3.17 (1H, ddd, $J=2.4\text{Hz}$, 10.3Hz, 12.2Hz), 3.32-3.56 (4H, m), 4.40 (1H, ddd, $J=4.9\text{Hz}$, 11.2Hz, 12.2Hz), 4.74 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, 11.2Hz), 7.19-7.32 (5H, m)
3	(270MHz) 0.69 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.11 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.71 (1H, dd, $J=5.5\text{Hz}$, 8.5Hz), 2.28 (1H, dd, $J=5.5\text{Hz}$, 6.0Hz), 2.50 (1H, ddd, $J=6.0\text{Hz}$, 6.0Hz, 8.5Hz), 3.12-3.52 (4H, m), 7.23-7.38 (5H, m), 9.05 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$)

(次頁に続く)

4 a	(400MHz) 0.93 (3H, t, J=7.3Hz), 1.03 (1H, dd, J=5.8Hz, 6.1Hz), 1.14 (3H, t, J=7.3Hz), 1.27 (1H, m), 1.31 (3H d, J=6.3Hz), 1.67 (1H, dd, J=5.8Hz, 8.5Hz), 3.28-3.55 (5H, m), 7.4 (5H, m)
4 b	(400MHz) 0.93 (3H, t, J=7.1Hz), 1.00 (3H, t, J=7.6Hz), 1.06 (1H, dd, J=5.9Hz), 1.14 (3H, t, J=7.1Hz), 1.26 (1H, m), 1.67 (3H, m), 3.07 (1H, m), 3.33-3.55 (4H, m), 7.15-7.31 (5H, m)
8 a	(500MHz) 0.87 (3H, t, J=7.0Hz), 1.10 (3H, t, J=7.0Hz), 1.65-1.67 (1H, m), 2.21-2.26 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.44 (1H, dd, J=7.0Hz, 7.0Hz), 3.22-3.29 (2H, m), 3.38 (1H, dq, J=7.0Hz, 14.0Hz), 3.45 (1H, dq, J=7.0Hz, 14.0Hz), 7.26-7.35 (5H, m)
8 b	(500MHz) 0.88 (3H, t, J=7.0Hz), 1.08 (3H, t, J=7.0Hz), 1.14 (3H, t, J=7.0Hz), 1.70 (1H, dd, J=5.0Hz, 7.5Hz), 2.23 (1H, dd, J=5.0Hz, 6.5Hz), 2.42 (1H, dd, J=6.5Hz, 7.5Hz), 2.60 (1H

(次頁に続く)

	, dq, J=7.0Hz, 17.5Hz), 2.79 (1H, dq, J=7.0Hz, 17.5Hz), 3.18-3.26 (2H, m), 3.37-3.51 (2H, m), 7.25-7.35 (5H, m)
9 a	(500MHz) 0.76 (3H, t, J=7.0Hz), 1.12 (3H, t, J=7.0Hz), 1.27 (3H, d, J=6.5Hz), 1.39-1.46 (2H, m), 1.49-1.51 (1H, m), 3.00 (1H, brs), 3.23-3.35 (2H, m), 3.41 (1H, dq, J=7.0Hz, 14.0Hz), 3.48 (1H, dq, J=7.0Hz, 14.0Hz), 7.20-7.30 (5H, m)
9 b	(500MHz) 0.75 (3H, t, J=7.0Hz), 1.00 (3H, t, J=7.5Hz), 1.12 (3H, t, J=7.0Hz), 1.38-1.44 (2H, m), 1.51-1.66 (3H, m), 2.96 (1H, brs), 3.26 (1H, dq, J=7.0Hz, 14.0Hz), 3.31 (1H, dq, J=7.0Hz, 14.0Hz), 3.40 (1H, dq, J=7.0Hz, 14.0Hz), 3.47 (1H, dq, J=7.0Hz, 14.0Hz), 3.98-4.00 (1H, m), 7.18-7.31 (5H, m)
5 a	(270MHz) 0.37 (3H, t, J=7.1Hz), 0.91 (1H, dd, J=4.9Hz, 9.1Hz), 1.11 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45 (3H, d, J=6.6Hz), 1.61 (1H, dd, J=4.9Hz, 6.6Hz), 1.9

(次頁に続く)

	5 (1H, ddd, J=6.6 Hz, 9.1 Hz, 9.6 Hz), 2.96-3.75 (5H, m), 7.26 (5H, m)
5 b	(100 MHz) 0.36 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.8 4-1.20 (7H, m), 1.54-2.08 (4H, m), 2 .68-3.88 (4H, m), 7.27 (5H, m)
10 a	(500 MHz) 0.69 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.1 1 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.48-1.52 (3H, m) , 1.51 (3H, d, J=6.5 Hz), 3.18 (1H, d q, J=7.0 Hz, 14.0 Hz), 3.23 (1H, dq, J =7.0 Hz, 14.0 Hz), 3.33-3.38 (1H, m) , 3.45 (1H, dq, J=7.0 Hz, 14.0 Hz), 3. 49 (1H, dq, J=7.0 Hz, 14.0 Hz), 7.20- 7.32 (5H, m)
10 b	(500 MHz) 0.69 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.0 4 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.11 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1.47-1.71 (4H, m), 1.98-2.04 (1H, m), 3.12-3.26 (3H, m), 3.45-3. 53 (2H, m), 7.20-7.32 (5H, m)
6 a	(400 MHz) 0.82 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.0 9 (1H, dd, J=4.9 Hz, 6.8 Hz), 1.13 (3H , t, J=7.3 Hz), 1.19 (3H, d, J=6.4 Hz) , 1.24 (1H, ddd, J=6.8 Hz, 8.8 Hz, 9.3 Hz), 1.42 (1H, dd, J=4.9 Hz, 8.8 Hz),

(次頁に続く)

	2. 55 (1H, dq, J=6. 4 Hz, 9. 3 Hz), 3. 22 - 3. 60 (4H, m)
6 b	(500 MHz) 0. 81 (3H, t, J=7. 0 Hz), 0. 95 (3H, t, J=7. 5 Hz), 1. 11-1. 15 (4H, m), 1. 17-1. 30 (1H, m), 1. 45-1. 55 (2H, m), 1. 59-1. 67 (1H, m), 2. 31-2. 34 (3H, m), 3. 26 (1H, dq, J=7. 0 Hz, 14. 0 Hz), 3. 29 (1H, dq, J=7. 0 Hz, 14. 0 Hz), 3. 45 (1H, dq, J=7. 0 Hz, 14. 0 Hz), 3. 57 (1H, dq, J=7. 0 Hz, 14. 0 Hz), 7. 16-7. 29 (5H, m)
11 a	(400 MHz) 0. 52 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 03 (1H, dd, J=4. 5 Hz, 9. 0 Hz), 1. 10 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 29 (3H, d, J=6. 5 Hz), 1. 45 (2H, brs), 1. 55 (1H, dd, J=4. 5 Hz, 6. 5 Hz), 1. 66 (1H, ddd, J=6. 5 Hz, 8. 5 Hz, 9. 0 Hz), 2. 67 (1H, dt, J=6. 5 Hz, 8. 5 Hz), 3. 04 (1H, dq, J=7. 0 Hz, 14. 0 Hz), 3. 15 (1H, dq, J=7. 0 Hz, 14. 0 Hz), 3. 52 (1H, dq, J=7. 0 Hz, 14. 0 Hz), 3. 59 (1H, dq, J=7. 0 Hz, 14. 0 Hz), 7. 17-7. 31 (5H, m)
11 b	(400 MHz) 0. 52 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 00 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 00-1. 05 (1H, m

(次頁に続く)

) , 1.44-1.53 (1H, m), 1.59-1.61 (3H, m), 1.71-1.83 (2H, m), 2.45-2.52 (1H, m), 3.04 (1H, dq, J=7.0 Hz, 14.0 Hz), 3.11 (1H, dq, J=7.0 Hz, 14.0 Hz), 3.53-3.62 (2H, m), 7.17-7.30 (5H, m)
7 a	(400 MHz) 0.92 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.05 (1H, dd, J=5.9 Hz, 6.4 Hz), 1.10 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.60 (1H, ddd, J=6.4 Hz, 9.3 Hz, 10.7 Hz), 1.73 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.85 (1H, dd, J=5.9 Hz, 9.3 Hz), 2.79 (1H, dq, J=6.6 Hz, 10.7 Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 7.17-7.31 (5H, m), 8.99 (3H, brs)
7 b	(400 MHz) 0.90 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.10 (7H, m), 1.49 (1H, ddd, J=6.4 Hz, 8.8 Hz, 9.8 Hz), 1.92 (1H, dd, J=5.9 Hz, 8.8 Hz), 2.11 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.62 (1H, ddd, J=4.9 Hz, 9.8 Hz, 9.8 Hz), 3.24-3.47 (4H, m), 7.19-7.31 (5H, m), 9.03 (3H, brs)
12 a	(500 MHz) 0.75 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.09 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.55 (1H, dd, J=5.5 Hz, 5.5 Hz), 1.60-1.70 (2H, m), 1.

(次頁に続く)

	6.5 (3H, d, J=6.5 Hz), 3.21-3.30 (2H, m), 3.35-3.50 (3H, m), 7.19-7.29 (5H, m), 8.58 (3H, brs)
12b	(500MHz) 0.75 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.09 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.20 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.51-1.59 (2H, m), 1.72-1.74 (1H, m), 1.94-2.03 (1H, m), 2.26-2.31 (1H, m), 3.16-3.28 (3H, m), 3.39 (1H, dq, J=7.0 Hz, 14.0 Hz), 3.43 (1H, dq, J=7.0 Hz, 14.0 Hz), 7.18-7.30 (5H, m), 8.55 (3H, brs)
4c	(500MHz) 0.93 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.05 (1H, dd, J=6.0 Hz), 1.14 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.26 (1H, ddd, J=6.5, 9.0, 9.0 Hz), 1.39-1.70 (5H, m), 3.12-3.17 (1H, m), 3.32-3.55 (4H, m), 7.18-7.30 (5H, m), 5.41 (1H, s)
4d	(500MHz) 0.90-0.94 (9H, m), 1.04 (1H, dd, J=5.5, 7.0 Hz), 1.14 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.24 (1H, ddd, J=7.0, 9.0, 9.0 Hz), 1.37 (1H, ddd, J=5.0, 8.5, 13.5 Hz), 1.61 (1H, ddd, J=5.0, 8.5, 13.5 Hz), 1.88 (1H, m), 3.20 (4H, m), 5.42 (1H, s), 7.18-7.29 (5H, m)

(次頁に続く)

5 c	(500MHz) 0.37 (3H, t, J=7.0Hz), 0.93-0.98 (4H, m), 1.12 (3H, t, J=7.0Hz), 1.43-1.51 (1H, m), 1.53-1.60 (1H, m), 1.66 (1H, dd, J=5.5Hz), 1.72-1.77 (2H, m), 1.96 (1H, ddd, J=5.5, 9.5, 10.0Hz), 2.90 (1H, dt, J=7.0, 14.0Hz), 3.17 (1H, dq, J=7.0, 14.0Hz), 3.53 (1H, dq, J=7.0, 14.0Hz), 3.71 (1H, dq, J=7.0, 14.0Hz), 7.20-7.32 (5H, m)
5 d	(500MHz) 0.37 (3H, t, J=7.0Hz), 0.92 (3H, d, J=6.5Hz), 0.95 (1H, dd, J=5.0, 9.5Hz), 0.97 (3H, d, J=6.5Hz), 1.12 (3H, t, J=7.0Hz), 1.54 (1H, ddd, J=4.5, 9.0, 14.0Hz), 1.65 (1H, dd, J=5.0, 6.5Hz), 1.74 (1H, ddd, J=5.0, 9.5, 14.0Hz), 1.83-1.90 (1H, m), 1.96 (1H, ddd, J=6.5, 9.5, 9.5Hz), 2.92 (1H, ddd, J=4.5, 9.5, 9.5Hz), 3.03 (1H, dq, J=7.0, 14.0Hz), 3.16 (1H, dq, J=7.0, 14.0Hz), 3.53 (1H, dq, J=7.0, 14.0Hz), 3.71 (1H, dq, J=7.0, 14.0Hz), 7.20-7.32 (5H, m)
6 c	(500MHz) 0.82 (3H, t, J=7.0Hz), 0.9

(次頁に続く)

100

	3 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.11-1.14 (4H, m), 1.22-1.27 (1H, m), 1.36-1.58 (5H, m), 2.42-2.48 (1H, m), 2.50 (2H, brs), 3.24-3.32 (2H, m), 3.44 (1H, dq, J=7.0 Hz, 14.0 Hz), 3.56 (1H, dq, J=7.0 Hz, 14.0 Hz), 7.16-7.29 (5H, m)
6 d	(500 MHz) 0.82 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.88 (3H, d, J=6.5 Hz), 0.93 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.11 (1H, dd, J=5.5, 7.0 Hz), 1.13 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.22 (1H, ddd, J=7.0, 9.0, 9.0 Hz), 1.33-1.47 (3H, m), 1.74-1.81 (1H, m), 2.09 (2H, brd), 2.46 (1H, ddd, J=5.0, 9.0, 9.0 Hz), 3.28 (1H, dq, J=7.0, 14.0 Hz), 3.31 (1H, dq, J=7.0, 14.0 Hz), 3.44 (1H, dq, J=7.0, 14.0 Hz), 3.57 (1H, dq, J=7.0, 14.0 Hz), 7.17-7.29 (5H, m)
7 c	(500 MHz) 0.90 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.06-1.09 (1H, m), 1.10 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.44-1.65 (3H, m), 1.90 (1H, dd, J=5.5 Hz, 8.5 Hz), 2.11 (1H, m), 2.01-2.09 (1H, m), 2.24-2.31 (1H, m), 2.66-2.71 (1H, m), 3.25-3.46 (4H, m), 7.20-7.30 (5H, m), 9.06 (3H, brs)

(次頁に続く)

1 0 1

7 d	(500MHz) 0.89 (3H, t, J=7.0Hz), 0.95 (3H, d, J=6.5Hz), 1.08 (1H, dd, J=6.5, 12.5Hz), 1.10 (3H, t, J=7.0Hz), 1.53 (1H, ddd, J=6.5, 9.5, 9.5Hz), 1.88-2.03 (3H, m), 2.13-2.19 (1H, m), 2.72-2.80 (1H, m), 3.29 (1H, dq, J=7.0, 14.0Hz), 3.34-3.47 (3H, m), 7.19-7.30 (5H, m), 9.07 (3H, brs)
4 e	(500MHz) 0.95 (3H, t, J=7.0Hz), 1.18 (3H, t, J=7.0Hz), 1.24-1.30 (1H, m), 1.53-1.58 (1H, m), 1.73-1.76 (1H, m), 4.25 (1H, d, J=9.5Hz), 7.20-7.50 (10H, m)
5 e	(500MHz) 0.18 (3H, t, J=7.0Hz), 1.10 (3H, t, J=7.0Hz), 1.15-1.27 (1H, m), 2.03 (1H, dd, J=5.5, 5.5Hz), 2.06-2.15 (1H, m), 2.37-2.44 (1H, m), 2.92-3.02 (1H, m), 3.20-3.28 (1H, m), 3.29-3.39 (1H, m), 4.30 (1H, d, J=9.0Hz), 7.20-7.48 (10H, m)
6 e	(500MHz) 0.00 (3H, t, J=7.0Hz), 0.97 (1H, dd, J=4.5, 9.5Hz), 1.08 (3H, t, J=7.0Hz), 1.77 (2H, brs), 1.80-1.90 (2H, m), 2.40-2.45 (1H, m), 2.83

(次頁に続く)

102

	-2.87 (1H, m), 3.10-3.16 (1H, m), 3.24-3.28 (1H, m), 3.59- (1H, d, J=9.0 Hz), 7.10-7.40 (10H, m)
7 e	(500MHz) 0.18 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.07-1.14 (1H, m), 1.81-1.93 (1H, m), 2.07-2.17 (1H, m), 2.47-2.52 (1H, m), 2.87 (1H, dq, J=7.0, 14.0 Hz), 3.09 (1H, dq, J=7.0, 14.0 Hz), 3.20 (1H, dq, J=7.0, 14.0 Hz), 4.03 (1H, d, J=10.0 Hz), 7.11-7.26 (8H, m), 7.58 (2H, d, J=7.5 Hz), 8.91 (3H, brs)

表3

化合物 番号	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ:
32 a	(500MHz) 0.89 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.14 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.17 (1H, dd, J=5.5, 6.5 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.37 (1H, ddd, J=6.5, 8.5, 9.0 Hz), 1.63 (1H, dd, J=5.5, 8.5 Hz), 2.58 (1H, dd, J=6.0, 15.0 Hz), 2.70 (1H, dd, J=7.5, 15.0 Hz), 3.34 (1H, dq, J=14.0, 7.0 Hz), 3.35 (1H, dq, J=14.0, 7.0 Hz)

(次頁に続く)

103

) , 3. 43 (1H, dq, J=14. 0, 7. 0Hz), 3. 51 (1H, dq, J=14. 0, 7. 0Hz), 3. 62-3. 67 (1H, m), 4. 16 (2H, q, J=7. 0Hz), 5. 40 (1H, brs), 7. 19-7. 30 (5H, m)
32b	(500MHz) 0. 80 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 11 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 25 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 38 (1H, ddd, J=6. 5, 6. 5, 9. 0Hz), 1. 48 (1H, dd, J=5. 5, 5. 5Hz), 1. 57 (1H, dd, J=5. 5, 9. 0Hz), 2. 61 (1H, dd, J=8. 5, 16. 0Hz), 2. 87 (1H, dd, J=4. 0, 16. 0Hz), 3. 25-3. 51 (4H, m), 3. 43 (1H, dJ=4. 0Hz), 4. 15 (1H, q, J=7. 0Hz), 4. 26-4. 30 (1H, m), 7. 19-7. 31 (5H, m)
33	(500MHz) 0. 92 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 05 (1H, dd, J=5. 5, 6. 5Hz), 1. 15 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 33 (1H, ddd, J=6. 5, 8. 5, 9. 0Hz), 1. 71 (1H, dd, J=5. 5, 8. 5Hz), 1. 81-1. 93 (2H, m), 2. 61 (1H, brs), 3. 32-3. 53 (5H, m), 3. 79-3. 87 (2H, m), 5. 83 (1H, brs), 7. 17-7. 35 (5H, m)
34	(400MHz) 0. 91 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 03 (1H, dd, J=5. 5, 6. 5Hz), 1. 13 (3H, t

(次頁に続く)

1 0 4

	, J=7. 0 Hz), 1. 18 (9H, s), 1. 29 (1H, d dd, J=6. 5, 8. 5, 9. 0 Hz), 1. 70 (1H, dd, J=5. 5, 8. 5 Hz), 1. 89-2. 03 (2H, m), 3. 23-3. 28 (1H, m), 3. 31-3. 46 (3H, m), 3. 51 (1H, dq, J=14. 0, 7. 0 Hz), 4. 24 (2H, t, J=6. 5 Hz), 7. 20-7. 31 (5H, m)
3 5	(500MHz) 0. 41 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 06 (1H, dd, J=5. 0, 9. 0 Hz), 1. 12 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 21 (9H, s), 1. 59 (1H, dd, J=5. 0, 6. 5 Hz), 1. 92 (1H, ddd, J=6. 5, 9. 0, 9. 5 Hz), 1. 98-2. 13 (2H, m), 3. 07 (1H, dq, J=14. 0, 7. 0 Hz), 3. 11-3. 15 (1H, m), 3. 19 (1H, dq, J=14. 0, 7. 0 Hz), 3. 49 (1H, dq, J=14. 0, 7. 0 Hz), 3. 67 (1H, dq, J=14. 0, 7. 0 Hz), 4. 19-4. 29 (2H, m), 7. 21-7. 32 (5H, m)
3 6	(500MHz) 0. 44 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 13 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 10-1. 14 (1H, m), 1. 58 (1H, dd, J=5. 5, 6. 0 Hz), 1. 83 (1H, brs), 1. 87-2. 08 (3H, m), 3. 08 (1H, dq, J=14. 0, 7. 0 Hz), 3. 18-3. 29 (2H, m), 3. 50 (1H, dq, J=14. 0, 7. 0 Hz), 3. 65 (1H, dq, J=14. 0, 7. 0 Hz), 3. 84 (2H, t, J=6. 0 Hz), 7. 21-7. 33 (5H, m)

(次頁に続く)

105

37	(500MHz) 0.49 (3H, t, J=7.0Hz), 1.10 (3H, t, J=7.0Hz), 1.20 (1H, dd, J=5.0, 9.5Hz), 1.41 (1H, dd, J=5.0, 6.5Hz), 1.68 (1H, ddd, J=6.5, 9.5, 9.5Hz), 1.92-1.99 (1H, m), 2.03-2.10 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.09 (1H, dq, J=14.0, 7.0Hz), 3.19-3.26 (2H, m), 3.46 (1H, dq, J=14.0, 7.0Hz), 3.55 (1H, dq, J=14.0, 7.0Hz), 4.11-4.16 (1H, m), 4.19-4.24 (1H, m), 7.22-7.36 (7H, m), 7.80 (2H, d, J=8.0Hz)
38	(500MHz) 0.41 (3H, t, J=7.0Hz), 1.01 (1H, dd, J=5.0, 9.5Hz), 1.13 (3H, t, J=7.0Hz), 1.54 (1H, dd, J=5.0, 6.5Hz), 1.87 (1H, ddd, J=6.5, 9.5, 9.5Hz), 2.02-2.11 (2H, m), 2.91-2.97 (1H, m), 3.02-3.15 (3H, m), 3.20 (1H, dq, J=14.0, 7.0Hz), 3.50 (1H, dq, J=14.0, 7.0Hz), 3.64 (1H, dq, J=14.0, 7.0Hz), 7.20-7.31 (8H, m), 7.51-7.53 (2H, m)
39	(500MHz) 0.83 (3H, t, J=7.0Hz), 1.09 (1H, dd, J=5.0, 6.5Hz), 1.13 (3H, t, J=7.0Hz), 1.20 (1H, ddd, J=6.5, 9.

(次頁に続く)

106

	0. 9. 5 Hz), 1. 49 (1H, dd, J=5. 0, 9. 0 Hz), 1. 85-2. 01 (2H, m), 2. 22 (2H, brs), 2. 54 (1H, ddd, J=5. 0, 8. 0, 9. 5 Hz), 2. 99 (1H, ddd, J=6. 5, 9. 5, 12. 0 Hz), 3. 09 (1H, ddd, J=5. 5, 9. 5, 12. 0 Hz), 3. 28 (1H, dq, J=14. 0, 7. 0 Hz), 3. 31 (1H, dq, J=14. 0, 7. 0 Hz), 3. 42 (1H, dq, J=14. 0, 7. 0 Hz), 3. 53 (1H, dq, J=14. 0, 7. 0 Hz), 7. 17-7. 69 (10H, m)
40	(500MHz) 0. 57 (3H, brt), 1. 13 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 19-1. 34 (2H, m), 1. 41 (9H, s), 1. 72-1. 78 (1H, m), 2. 03-2. 12 (1H, m), 2. 32-2. 42 (1H, m), 2. 92 (1H, ddd, J=7. 0, 9. 0, 12. 0 Hz), 3. 01 (1H, ddd, J=5. 0, 9. 5, 12. 0 Hz), 3. 06-3. 15 (1H, m), 3. 27 (1H, dq, J=14. 0, 7. 0 Hz), 3. 38 (1H, dq, J=14. 0, 7. 0 Hz), 3. 44-3. 52 (1H, m), 3. 56 (1H, dq, J=14. 0, 7. 0 Hz), 4. 94 (1H, brs), 7. 17-7. 29 (8H, m), 7. 47-7. 49 (2H, m)
41	(500MHz) 0. 54 (3H, brt, J=7. 0 Hz), 1. 12-1. 20 (1H, m), 1. 13 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 42 (9H, s), 1. 46-1. 50 (1H, m), 1. 83 (1H, dd, J=8. 0, 16. 0 Hz), 3. 07 (1H, dq, J=14. 0, 7. 0 Hz), 3. 32 (1H, d

(次頁に続く)

1 0 7

	q, J=14.0, 7.0 Hz), 3.36 (1H, dq, J=14.0, 7.0 Hz), 3.61 (1H, dq, J=14.0, 7.0 Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.94 (1H, br s), 5.11 (1H, d, J=10.5 Hz), 5.20 (1H, d, J=17.0 Hz), 6.03-6.10 (1H, m), 7.18-7.30 (5H, m)
6 f	(500 MHz) 0.83 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.14 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.15 (1H, dd, J=5.6, 5.5 Hz), 1.31 (1H, ddd, J=6.5, 9.0, 9.5 Hz), 1.48 (1H, dd, J=5.5, 9.0 Hz), 2.14 (2H, br d), 2.98 (1H, dd, J=6.5, 9.5 Hz), 3.29 (1H, dq, J=14.0, 7.0 Hz), 3.30 (1H, dq, J=14.0, 7.0 Hz), 3.45 (1H, dq, J=14.0, 7.0 Hz), 3.57 (1H, dq, J=14.0, 7.0 Hz), 5.06 (1H, d, J=10.5 Hz), 5.21 (1H, d, J=17.0 Hz), 5.97 (1H, ddd, J=6.5, 10.5, 17.0 Hz), 7.17-7.32 (5H, m)
7 f	(500 MHz) 0.91 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.09 (1H, dd, J=6.0, 6.5 Hz), 1.11 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.72 (1H, ddd, J=6.5, 9.0, 10.0 Hz), 1.88 (1H, dd, J=6.0, 9.0 Hz), 3.20 (1H, dd, J=7.0, 10.0 Hz), 3.30 (1H, dq, J=14.0, 7.0 Hz), 3.34-3.49 (3H, m), 5.42 (1H, d, J=10.5 Hz),

(次頁に続く)

108

5. 54 (1H, d, J=17. 5Hz), 6. 35 (1H, dd d, J=7. 0, 10. 5, 17. 5Hz), 7. 20-7. 31 (5H, m), 9. 20 (3H, brs)
--

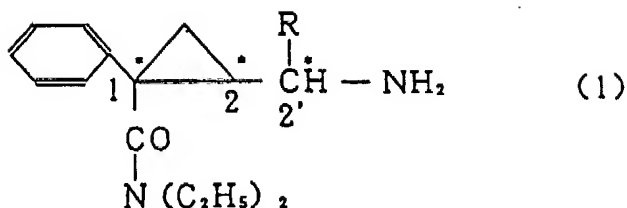
産業上の利用可能性

本発明の光学活性アミノアルキルシクロプロパン誘導体もしくはそのラセミ体、またはその薬学的に許容し得る酸付加塩は、公知のアミノメチルシクロプロパン誘導体に比較して、NMDA受容体拮抗作用において著しく高い活性を示し、脳梗塞防止、虚血性疾患保護剤として有用である。

110

請求の範囲

1. 式(1)



(式中、Rは、炭素数1～5個の飽和または不飽和である直鎖状または分枝鎖状の脂肪族基を示すか、あるいは非置換、またはハロゲン原子、炭素数1～4個のアルキル基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基及び炭素数1～4個のアルコキシ基よりなる群から独立して選ばれる1～3個の置換基で置換されているフェニル基を示し、*は不斉炭素原子を示す)で表される光学活性な化合物もしくはそのラセミ体、またはそれらの薬学的に許容されうる酸付加塩。

2. Rが、直鎖状または分枝鎖状である炭素数1～5個のアルキル、炭素数2～5個のアルケニル、または炭素数2～5個のアルキニル基である、請求項1に記載の光学活性な化合物もしくはそのラセミ体、またはそれらの薬学的に許容されうる酸付加塩。

3. Rがフェニル基である、請求項1に記載の光学活性な化合物もしくはそのラセミ体、またはそれらの薬学的に許容されうる酸付加塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/00254

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁶ C07C237/24, A61K31/165

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁶ C07C237/24, A61K31/165

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 3-56415, A (Toyo Jozo Co., Ltd.), March 12, 1991 (12. 03. 91) (Family: none)	1 - 3
A	JP, 61-251650, A (P.F. Medikaman), November 8, 1986 (08. 11. 86) & EP, 200638, A & FR, 2581059, B	1 - 3
A	JP, 58-4752, A (Pierre Fabre S.A.), January 11, 1983 (11. 01. 83) & EP, 68999, A & FR, 2508035, B & US, 4478836, A	1 - 3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 23, 1995 (23. 05. 95)

Date of mailing of the international search report

June 13, 1995 (13. 06. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07C237/24, A61K31/165

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07C237/24, A61K31/165

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 3-56415, A (東洋醸造株式会社), 12. 3月. 1991 (12. 03. 91) (ファミリーなし)	1-3
A	JP, 61-251650, A (ペ・エフ・メデイカマン), 8. 11月. 1986 (08. 11. 86) & EP, 200638, A&FR, 2581059, B	1-3
A	JP, 58-4752, A (ビエール・フアープル・エス・ア), 11. 1月. 1983 (11. 01. 83)	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23. 05. 95

国際調査報告の発送日

13.06.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐 藤 修 ⑤

4 H 7 1 0 6

電話番号 03-3581-1101 内線

3445

C (続き)、関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	<p>&EP, 68999, A&FR, 2508035, B &US, 4478836, A</p>	